

Module GLP-1 receptoragonisten/GLP-1 receptor agonists

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de FMS Richtlijndatabase (<https://richtlijndatabase.nl/>) en verwerkt in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (richtlijnen.nhg.org). Specifieke bijlagen zijn terug te vinden aan het einde van elk hoofdstuk; aanvullende bijlagen zijn opgenomen aan het einde van de richtlijn (zie inhoudsopgave bij de richtlijn). Om internationale uitwisseling te bevorderen is de literatuuranalyse bij de huidige module in het Engels opgesteld.

Uitgangsvraag/clinical question

Wat is de optimale medicamenteuze behandeling van volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten: toevoeging van een GLP1-receptoragonist?

What is the optimal pharmacotherapy of adults with Diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a GLP-1 receptor agonist?

For PICO see table 1.

Inleiding (achtergrond)

Het primaire doel van de behandeling van DM type 2 is het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid en amputaties, met als resultaat een verbeterde kwaliteit van, en indien mogelijk, langer leven. Recente cardiovasculaire veiligheidsstudies geven aan dat glucoseverlaging met SGLT2-remmers en GLP1 receptoragonisten mogelijk voordelen bieden in het voorkomen van deze complicaties bij mensen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten volgens de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019; Zinman, 2015; Wiviott, 2019; Neal, 2017; Perkovic, 2019; McMurray, 2019; Packer, 2020; Gerstein, 2019; Hernandez, 2018; Holman, 2017; Husain, 2019; Marso, 2016a; Marso, 2016b). De uitgangsvraag richt zich dan ook op de waarde van GLP1-receptoragonisten in de medicamenteuze behandeling van patiënten met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Introduction (background)

The primary treatment goal for Diabetes mellitus type 2 is prevention of complications such as cardiovascular disease, kidney failure, blindness and amputations, resulting in a better quality of , and if possible, longer life. Recent cardiovascular safety studies have suggested that SGLT-2-inhibitors and GLP-1 receptor agonists may reduce complications in people with Diabetes mellitus type 2 having a high to very high risk of cardiovascular disease according to the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019, Zinman, 2015; Wiviott, 2019; Neal, 2017; Perkovic, 2019; McMurray, 2019; Packer, 2020; Gerstein, 2019; Hernandez, 2018; Holman, 2017; Husain, 2019; Marso, 2016a; Marso, 2016b). The clinical question therefore focusses on the added value of GLP-1 receptor agonists in the pharmacotherapy of individuals with Diabetes mellitus type 2 who are at very high risk of cardiovascular disease.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the optimal pharmacotherapy of adults with Diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a GLP-1 receptor agonist?

Table 1. PICO

Patients	Adult patients (18 years and older) with diabetes mellitus type 2 and very high cardiovascular risk according to the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019).*
----------	--

Intervention	GLP-1 receptor agonists (liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide) monotherapy or added to metformin and/or any other combination of glucose-lowering medication.
Control	Standard of care (irrespective of background therapy) + placebo.
Outcomes	Crucial outcomes: total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for heart failure (as a marker for serious heart failure), MACE, endstage kidney failure (eGFR < 15 or start of renal replacement therapy), acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalisation), composite renal outcome (and individual components: 40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure). Important outcomes: side-effects of medication (pancreatitis, pancreatic cancer, gallstone disease, serious gastrointestinal events).

* Individuals with diabetes mellitus type 2 and overt cardiovascular disease, i.e. acute coronary syndrome, angina pectoris, coronary revascularisation, TIA or stroke, aorto-iliofemoral atherosclerosis, aorta-aneurysm, claudicatio intermittens or peripheral revascularisation; also atherosclerotic stenosis of ischemia based on imaging. In addition, individuals with diabetes mellitus type 2 and organ damage, e.g., chronic kidney damage, or in combination with an important risk factor such as smoking (despite smoking cessation advice), or serious hypercholesterolemia (TC > 8 mmol/l despite maximally attainable therapy) or serious hypertension (≥ 180 mmHg despite maximally attainable therapy). Chronic kidney damage: eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; eGFR 30-59 ml/min per 1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol; of eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² with ACR > 30 mg/mmol. ACR: albumin/creatinine ratio. The definition of individuals with Diabetes mellitus type 2 and CKD considered at very high cardiovascular risk in which GLP-1 receptor agonists should be considered is slightly modified as compared to the definitions used in the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019) and Diabetic nephropathy guideline (NIV, 2020).

Relevant outcome measures

The guideline development group considered the following outcome measures as critical outcome measures for decision making: total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for heart failure (as a marker for serious heart failure), MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), endstage kidney failure (eGFR < 15 ml/min/1.73 m² or start of renal replacement therapy), acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalisation), and a composite renal outcome (and individual components: 40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure). Side-effects of medication (pancreatitis, pancreatic cancer, gallstone disease, serious gastrointestinal events) were considered important (but not critical) outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not further define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group considered a time horizon of five years and a number needed to treat (NNT) of 30 as an adequate threshold for clinical decision making for a composite outcome of all cardiovascular and renal endpoints together, because patients at high or very high cardiovascular risk may suffer any of the cardiovascular and renal endpoints during follow-up. These numbers needed to treat correspond to the thresholds used for broadly accepted treatments such as treatments with antihypertensive or cholesterol-lowering drugs, or treatment with anticoagulants after a stroke. For judgements on individual outcomes (such as total mortality, MI, stroke, heart failure and endstage kidney failure) the guideline development group considered a five-year number needed to treat of 100 as an adequate threshold. This threshold was mainly used to judge the GRADE domain imprecision per outcome measure. Importantly, the NNT 100 threshold for individual outcomes was not used in the overall judgement to determine whether a GLP-1 receptor agonist

should be recommended or not. For serious side-effects and complications such as pancreatitis and pancreatic cancer a five-year NNT (number needed to treat for an additional harmful outcome) of 1000 was used as a threshold because these outcomes are potential harms, instead of potential benefits, of a treatment with GLP-1 receptor agonists. For judgements on less serious side-effects such as urinary tract infections and genital infections a five-year NNT of 100 was used.

Search and select (methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2015 until May 2020. The detailed search strategy is depicted in the Annex (Totstandkoming)/ (Verantwoording). In the early stages of searching and selecting literature, the guideline development group became aware of an elaborate network meta-analysis and guideline initiative addressing the exact same clinical question. The systematic review and network meta-analysis (Palmer, 2021) covers the research literature up to 11 August 2020.

Results (search)

One systematic review (Palmer, 2021) was included in the analysis of the literature. For patient and study characteristics and results, and risk of bias assessment of the individual studies included in the systematic review we refer to the aforementioned publication. Risk of bias was determined using the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomised trials (Siemieniuk, 2016). The assessment of the risk of bias of the systematic review is summarized in the risk of bias table. The systematic review is of high quality (see risk of bias table in the Annex).

Summary of literature

Description of studies

Palmer (2021) evaluated SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in adult patients with Diabetes mellitus type 2 at varying cardiovascular and renal risk. The protocol for this systematic review was registered with PROSPERO (CRD42019153180). The literature search was conducted in Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from March 2016 to 11 August 2020 (for search strategy, see Palmer, 2021). The search from a previous network meta-analysis (Palmer, 2016) provided records from database inception to March 2016. Thus, the systematic review covered the literature from database inception up to 11 August 2020. Studies were screened independently by two reviewers (for PRISMA flow diagram, see Palmer, 2021): 764 trials including 421 346 patients proved eligible. In total 307 (40%) of 764 trials were at low risk of bias in random sequence generation and 529 (69%) were at low risk of bias in allocation concealment (see Palmer, 2021). A number of 462 trials (60%) reported blinding for participants and investigators, and 105 trials (14%) reported blinding for outcome assessment. In total 328 trials (43%) were at low risk of attrition bias and 355 trials (46.5%) were at low risk of bias from selective outcome reporting.

Parallel group randomised controlled trials were eligible if they compared SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with one another or with other glucose lowering treatments, placebo, or standard care in adults with Diabetes mellitus type 2. Only studies reporting outcomes at 24 weeks or longer were included. Using definitions of outcomes specified in individual randomised controlled trials, the review examined all patient-important outcomes as defined by the guideline panel (see Palmer, 2021; Li, 2021), regardless of whether evidence was available in the eligible trials: all-cause mortality, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, nonfatal stroke, kidney failure, admission to hospital for heart failure, severe hypoglycaemia, blindness, eye disease requiring intervention, health related quality of life, body weight, amputation, neuropathic pain, diabetic ketoacidosis, serious hyperglycaemia, genital infection, Fournier gangrene, severe gastrointestinal events, pancreatic cancer, and pancreatitis. HbA1c was also included in the review because it is prioritised by some decision makers. Thus, the systematic review (Palmer, 2021) covers all outcomes prioritised by the current guideline development group (see the section Search and select).

Palmer (2021) performed a frequentist random effects network meta-analysis and used GRADE to assess evidence certainty. The network compares 11 glucose lowering drugs, placebo, or standard care (for network plot see Fig. 1). The median trial mean age was 57.1 years, and the median proportion of men was 56%. At baseline, the median trial mean HbA1c was 65 mmol/mol and BMI was 30.1.

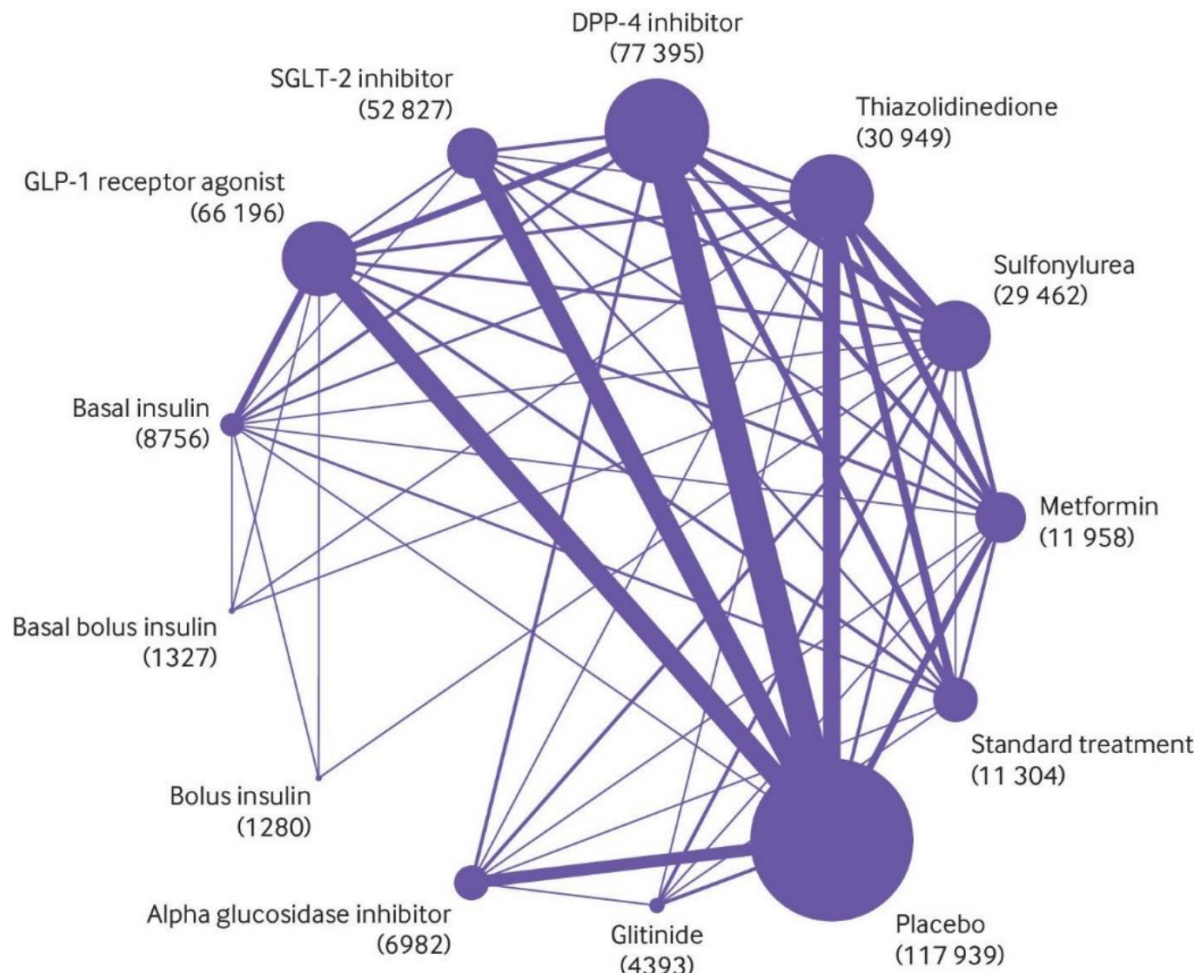


Figure. 1 Network plot of trials evaluating glucose lowering treatments for Diabetes mellitus type 2 (reproduced from Palmer, 2021). The size of each circle is proportional to the number of randomly assigned participants in the treatment comparisons (sample size shown in brackets). Line widths are proportional to the number of trials comparing the corresponding pair of treatments.

A network meta-analysis was performed for each relevant outcome. Subsequently, the estimates of relative effect (odds ratios) were combined with baseline risks representing the five risk categories to estimate absolute effects of treatment on cardiovascular and kidney outcomes in these categories of patients. These baseline risk estimates were based on several sources of evidence, including cohort studies, risk prediction equations, or the placebo arm in available trials. Most baseline risk estimates were based on the risk prediction model RECODE. Results included estimated absolute effects of treatment per 1000 patients treated for five years for patients at very low risk (no cardiovascular risk factors), low risk (three or more cardiovascular risk factors), moderate risk (cardiovascular disease), high risk (chronic kidney disease), and very high risk (cardiovascular disease and kidney disease). Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate 45-75 mL/min/1.73 m² with albuminuria > 300 mg/g (ACR 30 mg/mmol), or estimated glomerular filtration rate 15-45 mL/min/1.73 m². Only the moderate, high and very high risk patients are relevant to the current guideline module, and therefore only results obtained for these three risk categories are summarized

below. Moreover, only the results obtained for the outcomes prioritised by the guideline development group will be reported (for additional outcomes see Palmer, 2021).

Results (effects of interventions)

All results refer to the addition of GLP-1 receptor agonists to existing diabetes treatment. The authors developed evidence summaries and decision aids in MAGICapp, including an interactive decision support tool for multiple treatment choices (<https://magicevidence.org/match-it/200820dist/#/>).

The summary of findings tables below provides an overview of the relative and absolute effect estimates per risk category, together with a GRADE assessment of the certainty of the evidence. Most GRADE assessments are taken from Palmer (2021), in some instances the certainty of the evidence was (further) downgraded if an effect estimate overlapped with the decision threshold defined by the guideline development group (see the section Relevant outcome measures, earlier in the text). Note that a five year NNT 100 threshold (for potential benefits and mild side-effects) translates to a difference of 10 events per 1000 patients. A threshold at five year NNT 1000 (for serious harms) corresponds to a difference of 1 event per 1000 patients.

Table 2. Adults with Diabetes mellitus type 2 and established CVD (but no CKD)

Intervention: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Comparator: Standard care

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		Standard care	GLP-1 receptor agonists		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.88 (CI 95% 0.83 - 0.94) Based on data from 69,035 patients in 34 studies.	120 per 1000	107 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of death compared with standard care.
		Difference: 13 fewer per 1000 (CI 95% 18 fewer - 6 fewer)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.88 (CI 95% 0.8 - 0.96) Based on data from 63,455 patients in 20 studies.	79 per 1000	70 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care.
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 15 fewer - 1 fewer)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.92 (CI 95% 0.85 - 0.99) Based on data from 67,956 patients in 32 studies.	108 per 1000	100 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care.
		Difference: 8 fewer per 1000 (CI 95% 15 fewer - 1 fewer)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 0.84 (CI 95% 0.76 - 0.93) Based on data from 66,900 patients in 29 studies.	108 per 1000	92 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with standard care.
		Difference: 16 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 7 fewer)			
	Odds Ratio 0.78 (CI 95% 0.67 -	20 per 1000	16 per 1000	High	There is no important

End-stage kidney disease	0.92) Based on data from 10,762 patients in 4 studies.	Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 7 fewer - 2 fewer)			difference between GLP-1 receptor agonists and standard care.
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.94 (CI 95% 0.85 - 1.03) Based on data from 46,696 patients in 13 studies.	80 per 1000	76 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is no important difference in the risk of hospital admission for heart failure between GLP-1 receptor agonist and standard care.
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 11 fewer - 2 more)			
Potential harms					
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97) Based on data from 24,638 patients in 7 studies.	44 per 1000	102 per 1000	Low Due to inconsistency and serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with standard care.
		Difference: 58 more per 1000 (CI 95% 9 more - 142 more)			
Pancreatitis	Odds Ratio OR 1.18 (0.90, 1.56)	5 per 1000	6 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatitis compared with standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 fewer – 3 more)			
Pancreatic cancer	Odds Ratio 1.19 (0.78, 1.81).	4 per 1000	5 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatic cancer.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 fewer - 3 more)			

Table 3. Adults with Diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease (but no CVD)

Intervention: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Comparator: Standard care

Comparator: Standard care					
Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		Standard care	GLP-1 receptor agonists		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.88 (CI 95% 0.83 - 0.94) Based on data from 69,035 patients in 34 studies.	170 per 1000	153 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of death compared with standard care.
		Difference: 17 fewer per 1000 (CI 95% 25 fewer - 9 fewer)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.88 (CI 95% 0.8 - 0.96) Based on	112 per 1000	100 per 1000	Moderate	GLP-1 receptor agonists probably

	data from 63,455 patients in 20 studies.	Difference: 12 fewer per 1000 (CI 95% 20 fewer - 4 fewer)		Due to serious imprecision	reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care.
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.92 (CI 95% 0.85 - 0.99) Based on data from 67,956 patients in 32 studies.	120 per 1000	111 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care.
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 16 fewer - 1 fewer)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 0.84 (CI 95% 0.76 - 0.93) Based on data from 66,900 patients in 29 studies.	120 per 1000	103 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with standard care.
		Difference: 17 fewer per 1000 (CI 95% 26 fewer – 7 fewer)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.78 (CI 95% 0.67 - 0.92) Based on data from 10,762 patients in 4 studies.	92 per 1000	73 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care.
		Difference: 19 fewer per 1000 (CI 95% 28 fewer - 7 fewer)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.94 (CI 95% 0.85 - 1.03) Based on data from 46,696 patients in 13 studies.	105 per 1000	99 per 1000	Moderate Due to very serious imprecision	There probably is no important difference in the risk of hospital admission for heart failure between GLP-1 receptor agonist and standard care
		Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 14 fewer - 3 more)			
Potential harms					
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97) Based on data from 24,638 patients in 7 studies.	44 per 1000	102 per 1000	Low Due to inconsistency and serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with standard care.
		Difference: 58 more per 1000 (CI 95% 9 more - 142 more)			
Pancreatitis	Odds Ratio OR 1.18 (0.90, 1.56)	5 per 1000	6 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatitis compared with standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 fewer – 3 more)			
	Odds Ratio 1.19	4	5	Moderate	

Pancreatic cancer	(0.78, 1.81).	per 1000	per 1000	Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on pancreatic cancer compared with standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 fewer - 3 more)			

Table 4. Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD
Intervention: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists
Comparator: Standard care

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		Standard care	GLP-1 receptor agonists		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.88 (CI 95% 0.83 - 0.94) Based on data from 69,035 patients in 34 studies.	265 per 1000	241 per 1000	High	GLP-1 receptor agonists reduce the risk of death compared with standard care.
		Difference: 24 fewer per 1000 (CI 95% 35 fewer - 12 fewer)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.88 (CI 95% 0.8 - 0.96) Based on data from 63,455 patients in 20 studies.	175 per 1000	157 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care.
		Difference: 18 fewer per 1000 (CI 95% 30 fewer - 6 fewer)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.92 (CI 95% 0.85 - 0.99) Based on data from 67,956 patients in 32 studies	190 per 1000	177 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care.
		Difference: 13 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 2 fewer)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 0.84 (CI 95% 0.76 - 0.93) Based on data from 66,900 patients in 29 studie	190 per 1000	165 per 1000	High	GLP-1 receptor agonists reduce the risk of nonfatal stroke compared with standard care.
		Difference: 25 fewer per 1000 (CI 95% 39 fewer - 11 fewer)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.78 (CI 95% 0.67 - 0.92) Based on data from 10,762 patients in 4 studies.	148 per 1000	119 per 1000	High	GLP-1 receptor agonists reduce the risk of end- stage kidney disease compared with standard care.
		Difference: 29 fewer per 1000 (CI 95% 44 fewer - 10 fewer)			
	Odds Ratio 0.94 (CI 95% 0.85 - 1.03) Based on	235 per 1000	224 per 1000	Low	GLP-1 receptor agonists may reduce the risk

Hospital admission for heart failure	data from 46,696 patients in 13 studies.	Difference: 11 fewer per 1000 (CI 95% 28 fewer - 5 more)		Due to very serious imprecision	of hospital admission for heart failure compared with standard care.
Potential harms					
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97) Based on data from 24,638 patients in 7 studies.	44 per 1000	102 per 1000	Low Due to inconsistency and serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with standard care.
		Difference: 58 more per 1000 (CI 95% 9 more - 142 more)			
Pancreatitis	Odds Ratio OR 1.18 (0.90, 1.56)	5 per 1000	6 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatitis compared with standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 fewer – 3 more)			
Pancreatic cancer	Odds Ratio 1.19 (0.78, 1.81).	4 per 1000	5 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatic cancer compared with standard care.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 1 fewer - 3 more)			

Level of evidence of the literature

The level (certainty) of evidence of the literature was assessed per outcome, using the GRADE methodology (see Tables 2-4). The evidence came from RCTs and therefore started at HIGH certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias. Most GRADE assessments were reproduced from Palmer (2021), in some instances the certainty of the evidence was (further) downgraded if an effect estimate overlapped with the decision threshold defined by the guideline development group.

Conclusions

See table 2-4 for summary of findings. Plain text conclusion are reproduced below.

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and established CVD (but no CKD)**

Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	There is no important difference in risk of end-stage kidney disease between GLP-1 receptor agonists and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is no important difference in the risk of heart failure between GLP-1 receptor agonist and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatitis compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatic cancer compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease (but no CVD)**

Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with standard care.

	<i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is no important difference in the risk of hospital admission for heart failure between GLP-1 receptor agonist and standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatitis compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatic cancer compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD**

High GRADE	GLP-1 receptor agonists reduce the risk of death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of cardiovascular death compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal myocardial infarction compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	GLP-1 receptor agonists reduce the risk of nonfatal stroke compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	GLP-1 receptor agonists reduce the risk of end-stage kidney disease compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may reduce the risk of heart failure compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatitis compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably have little or no effect on the risk of pancreatic cancer compared with standard care. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De literatuuranalyse is gebaseerd op de recente systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer (2021). De systematische review van Palmer (2021) is uitgevoerd door een internationaal consortium en vormt de basis van de (MAGICapp) richtlijn 'Risk-based treatment with SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes' (Li, 2021). In het kader van de bewuste richtlijn zijn 2 systematische reviews uitgevoerd naar waarden en voorkeuren van personen met DM type 2 (González-González, 2021) en naar predictiemodellen voor cardiovasculaire en renale uitkomsten bij personen met DM type 2 (Buchan, 2021). Deze publicaties vormen de basis voor de huidige richtlijn en zijn aangevuld met argumenten en overwegingen van de richtlijnwerkgroep.

Voor- en nadelen

Palmer (2021) onderscheidt een vijftal risicogroepen, waarvan er 3 relevant zijn voor de huidige richtlijnmodule, die specifiek gericht is op personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten volgens de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019). Palmer (2021) baseert zich bij de schatting van het baselinerisico met name op het predictiemodel RECODE (<https://sanjaybasu.shinyapps.io/recode>). Dit risicomodel is alleen gevalideerd voor de VS. Een schatting van de baselinerisico's voor cardiovasculaire en renale eindpunten in de Nederlandse situatie geeft echter aan dat de baselinerisico's die Palmer (2021) hanteert ook een goed uitgangspunt zijn voor de Nederlandse situatie (zie ook de 'Overwegingen' in de module 'Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten').

De resultaten (zie 'Samenvatting literatuur') kunnen als volgt worden samengevat:

Bij personen met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten leidt toevoeging van een GLP1-receptoragonist aan de standaardzorg gedurende 5 jaar tot een afname in totale sterfte (13 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (9 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (8 minder per 1000 personen), en niet-fatale beroertes (16 minder per 1000 personen), met een gering effect op het risico op eindstadium nierfalen (4 minder per 1000 personen), en weinig tot geen effect op het risico op ziekenhuisopnames voor hartfalen (4 minder

per 1000 personen), pancreatitis (1 meer per 1000 personen) en pancreaskanker (1 meer per 1000 personen). Behandeling met een GLP1-receptoragonist verhoogt het risico op ernstige gastro-intestinale events (58 meer per 1000 personen, onzekere effectschatting).

Bij personen met DM type 2 en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m²) leidt toevoeging van een GLP1-receptoragonist aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (17 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (12 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (9 minder per 1000 personen), niet-fatale beroertes (17 minder per 1000 personen), en eindstadium nierfalen (19 minder per 1000 personen), en weinig tot geen effect op het risico op ziekenhuisopnames voor hartfalen (6 minder per 1000 personen), pancreatitis (1 meer per 1000 personen) en pancreaskanker (1 meer per 1000 personen). Behandeling met een GLP1-receptoragonist verhoogt het risico op ernstige gastro-intestinale events (58 meer per 1000 personen, onzekere effectschatting).

Bij personen met DM type 2 en een combinatie van eerder bewezen hart- en vaatziekten en chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol of eGFR 15-45 ml/min/1,73 m²) leidt toevoeging van een GLP1-receptoragonist aan de standaardzorg tot een afname in totale sterfte (24 minder per 1000 personen), sterfte door hart- en vaatziekten (18 minder per 1000 personen), niet-fatale hartinfarcten (13 minder per 1000 personen), niet-fatale beroertes (25 minder per 1000 personen), eindstadium nierfalen (29 minder per 1000 personen), en ziekenhuisopnames voor hartfalen (11 minder per 1000 personen; onzekere effectschatting), met weinig tot geen effect op het risico op pancreatitis (1 meer per 1000 personen) en pancreaskanker (1 meer per 1000 personen). Behandeling met een GLP1-receptoragonist verhoogt het risico op ernstige gastro-intestinale events (58 meer per 1000 personen, onzekere effectschatting).

De winst van behandeling is weergegeven voor de afzonderlijke uitkomstmaten. Omdat patiënten met een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten kans hebben op meerdere uitkomsten gedurende de follow-upperiode, is de algemene behandelwinst aanzienlijk groter: in totaal worden bij behandeling van 1000 personen gedurende 5 jaar 45 tot 102 cardiovasculaire en renale uitkomsten voorkomen (optelsom van totale sterfte, niet-fatale hartinfarct, niet-fatale beroerte, ernstig hartfalen en eindstadium nierfalen). Dit vertaalt zich in een NNT van 10 tot 22, afhankelijk van de risicogroep: 10 tot 22 patiënten moeten gedurende 5 jaar behandeld worden met GLP1-receptoragonisten om 1 van die uitkomsten te voorkomen. Deze algemene NNT voldoet ruim aan de grens voor klinische besluitvorming die de werkgroep heeft vastgesteld: een maximale 5-jaars-NNT van 30).

Aanvullende argumenten

Het primaire langetermijndoel van de behandeling van DM type 2 is het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid, en amputaties met als resultaat een verbeterde kwaliteit van, en indien mogelijk, langer leven. De netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) hanteert bij het definiëren van de patiëntenpopulatie een enigszins andere definitie voor chronische nierschade (eGFR 15-45 ml/min/1,73 m² of eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol) dan de uitgangsvraag. De werkgroep is echter van mening dat dit niet leidt tot relevante problemen bij de interpretatie van de resultaten en daarom geen reden is voor de werkgroep om de bewijskracht van de literatuurconclusie (verder) af te waarderen voor indirectheid. De definitie van de netwerk meta-analyse overlapt grotendeels met de definitie in de huidige richtlijn: eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol; of eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol. De discrepantie zit in de groep met een eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² en ACR 3-30 mg/mmol, die niet wordt beschreven in de netwerk meta-analyse en wel in de uitgangsvraag. Er zijn echter aanwijzingen dat bij mensen met DM type 2 de combinatie van een eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² en ACR 3-30

mg/mmol gepaard gaat met een zeer hoog risico op 10-jaarssterfte aan hart- en vaatziekten (sterfterisico > 10% conform CVRM-richtlijn, NHG/NIV/NVVC, 2019; Ninomiya, 2009). In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden onder andere de volgende harde eindpunten gerapporteerd: totale mortaliteit, sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal hart infarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopnames voor hartfalen, en eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² of start nierfunctievervangende therapie). Palmer heeft expliciet gekozen voor de afzonderlijke uitkomstmaten en niet een samengestelde uitkomstmaat zoals het frequent gerapporteerde MACE (sterfte aan hart- en vaatziekten, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte) of een samengesteld renaal eindpunt bestaand uit 40% afname in eGFR, eindstadium van nierziekte of overlijden door nierziekte. In de huidige richtlijn volgen wij deze strategie en zullen er geen data over samengestelde eindpunten gerapporteerd worden. Het is echter goed te realiseren dat GLP1-receptoragonisten tegelijkertijd meerdere afzonderlijke uitkomstmaten gunstig beïnvloeden. Verder hebben wij afgezien van een rapportage over het eindpunt acuut nierfalen, omdat de gebruikte definities voor dit eindpunt in de studies te heterogeen waren. Samengevat leidt toevoeging van een GLP1-receptoragonist aan andere glucoseverlagende therapie bij personen met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade (gedefinieerd als eGFR 15-45 ml/min/1,73 m² of eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² met ACR > 30 mg/mmol; Palmer, 2021) tot een afname in totale mortaliteit, afname in sterfte aan hart- en vaatziekten, afname in niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte, en afname in nierfalen (bewijskracht volgens GRADE: redelijk tot hoog).

Bijwerkingen

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd: ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (in de onderliggende studies gedefinieerd als misselijkheid, braken, diarree, verminderde eetlust, buikklachten; bewijskracht volgens GRADE: laag). GLP1-receptoragonisten hebben mogelijk geen effect op pancreatitis en pancreascarcinoom (bewijskracht volgens GRADE: redelijk). Galblaasaandoeningen, zoals cholelithiasis en acute cholecystitis, worden niet genoemd in de netwerk meta-analyse, maar er zijn aanwijzingen dat deze vaker voorkomen bij het gebruik van GLP1-receptoragonisten (Nauck, 2019; Nreu, 2020). Een recente meta-analyse rapporteert een verhoogd risico op cholelithiasis (oddsratio (OR) 1,28; 95%-BI 1,11 tot 1,48) (Nreu, 2020). Het betreft een relatief klein risico: in de LEADER-trial (Marso, 2016) betrof het 3,1% van de patiënten (145 van in totaal 4668 patiënten) in de liraglutide-arm die een vorm van galblaasaandoening (cholelithiasis, cholecystitis) kreeg versus 1,9% in de controle-arm (90 van in totaal 4672 patiënten; hazardratio (HR) 1,60; 95%-BI 1,23 tot 2,09). Het mechanisme hiervan is onduidelijk, maar hangt mogelijk samen met gewichtsverlies of directe effecten van GLP1-receptoragonisten op de galblaasmotiliteit. Een onverwacht veiligheidssignaal dat uit de SUSTAIN 6 naar voren kwam, was dat van verhoogd risico op diabetische retinopathie bij deelnemers aan de studie die gerandomiseerd waren naar semaglutide (Marso, 2016b). Diabetische retinopathie werd significant vaker gemeld bij personen gerandomiseerd naar semaglutide (50 proefpersonen, 3,0%) dan naar placebo (29 proefpersonen, 1,8%; p = 0,02). Dit resultaat heeft terecht geleid tot veel extra onderzoek. Visbøll (2018) voerde een gedetailleerde evaluatie uit van het gehele SUSTAIN clinical trial programma. In de SUSTAIN 1–5 was geen sprake van een verhoogd risico op verslechtering van de diabetische retinopathie. Opgemerkt werd dat in deze studies patiënten met bestaande diabetische retinopathie die actieve medische behandeling nodig hadden werden uitgesloten en dat deze onderzoeken ook een bovengrens van HbA1c (86-91 mmol/mol) hadden voor opname. Een groot deel van het verhoogde risico op diabetische retinopathie van semaglutide in SUSTAIN 6 kon worden toegeschreven aan de snelheid en mate van HbA1c-reductie tijdens de eerste 16 weken van de studie. Bovendien werd deze complicatie alleen gezien bij personen met reeds bestaande diabetische retinopathie, een hoog HbA1c bij aanvang en behandeling met insuline. Bij een patiënt die bekend is met diabetische retinopathie dient de behandelend arts alert te zijn op toename van de retinopathie en is extra monitoring nodig. Zie verder de richtlijn over diabetische nefropathie (NIV, 2017).

Kwaliteit van bewijs

Het door de richtlijncommissie als cruciaal benoemde samengestelde cardiovasculaire eindpunt MACE ontbreekt in de systematische review van Palmer (2021), net als een eveneens als cruciaal bestempelde composiet renaal eindpunt. Deze uitkomstmaten worden echter voldoende gedekt door de cardiovasculaire en renale eindpunten die wel worden gerapporteerd. Daarnaast ontbreekt de cruciale uitkomstmaat acuut nierfalen. Daarmee is er, met uitzondering van de uitkomstmaten acuut nierfalen (geen bewijs) en ernstig hartfalen (lage zekerheid van bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Uit de systematische review van waarden en voorkeuren bij personen met DM type 2 (González-González, 2021) kwam naar voren dat er een grote variatie is in de waarde die personen met DM type 2 hechten aan de voor- en nadelen van behandeling met GLP1-receptoragonisten (en SGLT2-remmers). Sommigen gaven aan geïnteresseerd te zijn in een behandeling met een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist als er sprake zou zijn van een klein voordeel van behandeling (een reductie in 5-jaars absoluut risico op cardiovasculair of renaal eindpunt van < 5 op 1000 personen), terwijl anderen een behandeling met GLP1-receptoragonisten pas zouden overwegen als er sprake was van substantiële voordelen (een reductie in 5-jaars absoluut risico van > 30 op 1000 personen). De deelnemers aan de patiëntenfocusgroep hechtten een vergelijkbare waarde aan het voorkomen van nierfalen en sterfte, terwijl minder gewicht werd toegekend aan het voorkomen van een hartinfarct, beroerte of ernstig hartfalen (geoperationaliseerd als ziekenhuisopname vanwege hartfalen). Ten slotte gaf de focusgroep aan een sterke voorkeur te hebben voor orale medicatie in vergelijking met injecties, en wekelijkse injecties in vergelijking met dagelijkse injecties. Verder gaven de patiënten aan een voorkeur te hebben voor een eenvoudig injectie-apparaat.

Uiteraard moet er aandacht zijn voor de individuele wensen van de persoon met diabetes, die goed besproken moeten worden en als uitgangspunt dienen voor elke nieuwe interventie. Het gaat dan om goede voorlichting (over het gebruik, effect, risico's en verplichtingen) en gezamenlijk beslissen, alsmede correcte begeleiding gedurende de behandeling. Bij de behandeling van DM type 2 heeft gezamenlijke besluitvorming van de patiënt en arts een belangrijke plaats. Voor- en nadelen van GLP1-receptoragonisten ten opzichte van alternatieve behandelopties dienen helder en open besproken te worden, zodat de patiënt goed geïnformeerd deelneemt aan de gezamenlijke besluitvorming en gemotiveerd de behandeling kan voortzetten.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van GLP1-receptoragonisten kunnen een nadeel zijn voor de patiënt, want niet alle personen met DM type 2 zullen de behandeling met GLP1-receptoragonisten vergoed krijgen. Hiervoor gelden aanvullende criteria voor het gebruik van comedicaatie of monotherapie (zie voor actuele criteria www.znformulieren.nl). Patiënten die de kosten zelf moeten dragen kunnen om die reden afzien van deze behandeling. Het is belangrijk vast te stellen dat de meerkosten per patiënt in absolute zin beperkt zijn. De richtlijnwerkgroep acht het waarschijnlijk dat de gezondheidswinst bij behandeling met GLP1-receptoragonisten, zeker voor de groep met een zeer hoog risico, opweegt tegen de meerkosten en daarom kosteneffectief zal zijn.

Aanvaardbaarheid

Er zijn naar inschatting van de werkgroep voor dit aspect geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld, die van invloed zijn op de besluitvorming, haalbaarheid of implementatie.

Rationale: waarom deze aanbeveling?

De werkgroep heeft besloten tot een conditionele aanbeveling gericht op volwassen personen met een zeer hoog cardiovasculair risico, omdat de beslissing om een GLP1-receptoragonist in te zetten afhangt van een juiste balans tussen voor- (cardiovasculair en renaal) en nadelen (gastro-intestinale events) van de interventie en belasting voor de patiënt (injectietherapie). Deze balans verschilt per

individuele patiënt. Daarnaast komt uit een systematische review naar de waarden en voorkeuren van personen met DM type 2 naar voren dat de waarden en voorkeuren van individuele patiënten over de inzet van GLP-1-receptoragonisten aanzienlijk variëren. De beslissing om een GLP1-receptoragonist aan de behandeling toe te voegen moet worden genomen samen met de patiënt, met weging van de voor- en nadelen afgestemd op de individuele patiënt, en rekening houdend met de persoonlijke waarden en voorkeuren. In de huidige richtlijn is gekozen voor SGLT2-remmers als eerste keuze boven GLP1-receptoragonisten bij volwassenen met DM type 2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (zie module '[Stappenplan](#)'). Een uitzondering hierop vormen patiënten bij wie de inzet van SGLT2-remmers gecontra-indiceerd is, en daarom de voorkeur uitgaat naar een GLP1-receptoragonist. Indien het enige ingangscriterium hartfalen is (HFrEF met linkerventrikel-ejectiefractie < 40% zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade), is de toegevoegde waarde van een GLP1-receptoragonist nog onduidelijk (Seferović, 2020); in dat geval kan elke andere vorm van glucoseverlagende medicatie worden gestart.

Aanbeveling (sterk of zwak/voor of tegen)

De werkgroep heeft besloten tot een zwakke, oftewel conditionele, aanbeveling gericht op volwassen personen met een zeer hoog cardiovasculair risico.

Aanbeveling

Overweeg het gebruik van een GLP1-receptoragonist als monotherapie of toegevoegd aan metformine en/of elke andere combinatie van glucoseverlagende therapie (inclusief insulinentherapie) bij volwassenen met DM type 2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten:

- eerder bewezen hart- en vaatziekten; en/of
- chronische nierschade met eGFR 10-44 ml/min/1,73 m², zonder of met verhoogde albuminurie, eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² met matig verhoogde albuminurie (ACR > 3 mg/mmol) of eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² met ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol).

Als het doel is de progressie van nierschade te stoppen of om te keren bij volwassenen met DM type 2 en nefropathie, overweeg dan alleen bij intolerantie of contra-indicaties voor SGLT2-remmers om een GLP1-receptoragonist voor te schrijven (zie richtlijn Diabetische nefropathie; NIV, 2020).

Gebruik van GLP1-receptoragonisten bij eindstadium nierfalen (eGFR < 10 ml/min/1,73 m² of start nierfunctievervangende therapie) of ernstige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen.

Bespreek de voor- en nadelen van GLP1-receptoragonisten ten opzichte van alternatieve behandelopties met de patiënt. Zie voor de positie van GLP1-receptoragonisten in het medicamenteuze stappenplan van volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, de module '[Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten](#)'.

Referenties

- Buchan TA, Malik A, Chan C, et al. Predictive models for cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Heart* 2021;DOI: 10.1136/heartjnl-2021-31924.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.

- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J of Med* 2019;381:841-51.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. Risk-based treatment with SGLT-2 inhibitors or GLP -1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021;373:n1091.DOI:10.1136/bmj.n109.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. (2021). MAGICApp. <https://app.magicapp.org/#/guideline/4288>.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- Nauck MA, Ghorbani MLM, Kreiner E, et al. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes care* 2019;42:1912-20.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Medicine* 2-17;377:644-657.
- NHG/NIV/NVvC (2019). Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Richtlijndatabase. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvr/samenvatting_richtlijn_cvr.html (geraadpleegd 16 maart 2021).
- Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al.. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
- NIV (2020). Richtlijn Diabetische nefropathie. Richtlijndatabase. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_nefropathie (geraadpleegd 22 maart 2021).
- Nreu B., Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes res clin prac* 2020;161:108087.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372: m4573. DOI:10.1136/bmj.m4573.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
- González-González JG, González-Colmenero AD, Millán-Alanís JM, et al. Values, preferences and burden of treatment for the initiation of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ open* 2021;11:e049130.
- Seferović PM, Coats AJ, Ponikowski P, et al.. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196-213.
- Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, Guyatt GH, Brandt L, Vandvik PO. Introduction to BMJ rapid recommendations. *BMJ* 2016;354:i5191.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

Bijlagen module GLP1-receptoragonisten

Kennislacunes

Grotendeels onbekend is of een combinatiebehandeling met zowel een SGLT2-remmer als GLP1-receptoragonist extra voordelen biedt op cardiovasculaire en renale eindpunten, bij volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Dit dient te worden onderzocht (RCT) of op z'n minst gemonitord (observationeel). In de huidige richtlijn is op basis van een indirecte vergelijking van effectiviteit gekozen voor SGLT2-remmers als eerste keuze boven GLP1-receptoragonisten bij volwassenen met DM type 2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (zie module '[Stappenplan](#)'). Studies (RCT's) ontbreken waarin SGLT2-remmers rechtstreeks worden vergeleken met GLP1-receptoragonisten en waarbij de effecten op sterfte, cardiovasculaire sterfte, hartinfarct, beroerte, eindstadium nierfalen en hartfalen in kaart worden gebracht bij volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Geldigheid en onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
GLP1-receptoragonisten bij zeer hoog risico op hart- en vaatziekten	NIV en NHG	2021	2022	Jaarlijks	NIV en NHG	Lopend onderzoek, toekomstige beschikbaarheid van nieuwe middelen

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld voor deze richtlijnmodule.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1-3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Alle	< 1 jaar	Reductie	Vergoeding door zorgverzekering	Huidige vergoedingsvoorwaarden zorgverzekeringswet/ Huidige voorwaarden opgeworpen door zorgverzekeraars	Overleg met Zorginstituut Nederland over aanpassing huidige voorwaarden	NIV en NHG	

Evidence tables and flow charts

Table of excluded studies (full text assessment)

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Table of Patient and study characteristics and results

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Table of Quality assessment (Risk of bias) of individual studies

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Risk of bias table for systematic reviews

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: What is the optimal pharmacotherapy of adults with Diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a SGLT-2-inhibitor?

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Palmer, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	not applicable	Yes	Yes	Unclear ¹	Yes

¹risk of reporting bias was assessed, but potential risk of publication bias is not mentioned.

Zoekverantwoording

Zoekactie voor de vergelijking van GLP1-receptoragonisten met standaardzorg. Uiteindelijk is besloten de literatuuranalyse niet te baseren op de resultaten van onderstaande zoekstrategie, maar gebruik te maken van een zeer recente systematische review en netwerk meta-analyse (Palmer, 2021), die de literatuur dekt tot 11 augustus 2020.

Uitgangsvraag: Wat is de optimale behandeling van volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten: toevoeging van een GLP1-receptoragonist?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 22-1-2020, update op 30-4-2020
Periode: 2015-heden	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen: In eerste instantie is naar SR's gezocht vanaf 2015 met als doel om geschikte SR's vervolgens te updaten vanaf de zoekdatum gehanteerd in deze SR's. De search is breed opgezet, omdat niet alle studies (voornamelijk SR's) geïndexeerd zijn als DM2-specifiek.	
Database	Zoektermen
Medline (OVID)	1 exp Diabetes Mellitus/ or diabete*.ti,ab,kf. or diabetic*.ti,ab,kf. or dm2.ti,ab,kf. or d2m.ti,ab,kf. or niddm.ti,ab,kf. or 'dm 2'.ti,ab,kf. or t2d*.ti,ab,kf. or 'dm type 2'.ti,ab,kf. or 'dm type ii'.ti,ab,kf. or dm1.ti,ab,kf. or d1m.ti,ab,kf. or iddm.ti,ab,kf. or 'dm 1'.ti,ab,kf. or t1d*.ti,ab,kf. or 'dm type 1'.ti,ab,kf. or 'dm type i'.ti,ab,kf. or 'type* 1 diabet*'.ti,ab,kf. or 'type* i diabet*'.ti,ab,kf. or 'type* one diabet*'.ti,ab,kf. 2 exp Cardiovascular Diseases/ or angiocardio*.ti,ab,kf. or heart*.ti,ab,kf. or cardio*.ti,ab,kf. or cvd.ti,ab,kf. or 'cv risk*'.ti,ab,kf. 3 exp Glucagon-Like Peptide-1 Receptor/ag or (exp Glucagon-Like Peptide-1 Receptor/ and (agonist* or analogue*).ti,ab,kf.) or (glp* adj1 '1').ti,ab,kf. or 'glucagon* like peptide* 1'.ti,ab,kf. or liraglutide*.ti,ab,kf. or exenatide*.ti,ab,kf. or exenatide*.ti,ab,kf. or lixisenatide*.ti,ab,kf. or dulaglutide*.ti,ab,kf. or semaglutide*.ti,ab,kf. 4 1 and 2 and 3

	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) 6 4 and 5 7 limit 6 to (english language and yr="2015 -Current") 8 exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or ((diabete* or diabetic*) adj3 ('non insulin* depend*' or 'noninsulin depend*' or 'noninsulindepend*' or 'non insulindepend*' or 'maturity onset*' or 'adult onset*' or 'slow onset*' or 'ketosis resistant*' or stable*')).ti,ab,kf. or dm2.ti,ab,kf. or d2m.ti,ab,kf. or niddm.ti,ab,kf. or 'dm 2'.ti,ab,kf. or t2d*.ti,ab,kf. or 'dm type 2'.ti,ab,kf. or 'type* 2 diabet*.ti,ab,kf. or 'type* two diabet*.ti,ab,kf. or 'type* ii diabet*.ti,ab,kf. or 'dm type ii'.ti,ab,kf. 9 8 and 2 and 3 10 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) 11 (9 and 10) not 6 12 limit 11 to (english language and yr="2015 -Current")	
Embase	No.	Query
	#10	#8 AND #9 NOT #6
	#9	#7 AND #2 AND #3 AND [english]/lim AND [2015-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)
	#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti
	#7	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (((diabete* OR diabetic*) NEAR/3 ('non insulin* depend*' OR 'noninsulin depend*' OR 'noninsulindepend*' OR 'non insulindepend*' OR 'maturity onset*' OR 'adult onset*' OR 'slow onset*' OR 'ketosis resistant*' OR 'stable*')).ti,ab,kw) OR dm2:ti,ab,kw OR d2m:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR 'dm 2':ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw OR 'dm type 2':ti,ab,kw OR 'type* 2 diabet*:ti,ab,kw OR 'type* two diabet*:ti,ab,kw OR 'type* ii diabet*:ti,ab,kw OR 'dm type ii':ti,ab,kw
	#6	#4 AND #5
	#5	'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de
	#4	#1 AND #2 AND #3 AND [english]/lim AND [2015-2020]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)
	#3	'glucagon like peptide receptor agonist'/exp OR ((glp* NEAR/1 '1'):ti,ab,kw) OR 'glucagon* like peptide* 1':ti,ab,kw OR liraglutide*:ti,ab,kw OR exenatide*:ti,ab,kw OR exenatide*:ti,ab,kw OR lixisenatide*:ti,ab,kw OR dulaglutide*:ti,ab,kw OR semaglutide*:ti,ab,kw
	#2	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular risk'/exp OR angiocardio*:ti,ab,kw OR heart*:ti,ab,kw OR cardio*:ti,ab,kw OR cvd:ti,ab,kw
	#1	'diabetes mellitus'/exp OR diabete*:ti,ab,kw OR diabetic*:ti,ab,kw OR dm2:ti,ab,kw OR d2m:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR 'dm 2':ti,ab,kw OR t2d*:ti,ab,kw OR 'dm type 2':ti,ab,kw OR 'dm type ii':ti,ab,kw OR dm1:ti,ab,kw OR d1m:ti,ab,kw OR iddm:ti,ab,kw OR 'dm 1':ti,ab,kw OR t1d*:ti,ab,kw OR 'dm type 1':ti,ab,kw OR 'dm type i':ti,ab,kw OR 'type* 1 diabet*:ti,ab,kw OR 'type* i diabet*:ti,ab,kw OR 'type* one diabet*:ti,ab,kw

Module Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de FMS Richtlijnen database (<https://richtlijnen database.nl/>) en verwerkt in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (richtlijnen.nhg.org). Specifieke bijlagen zijn terug te vinden aan het einde van elk hoofdstuk; aanvullende bijlagen zijn opgenomen aan het einde van de richtlijn (zie inhoudsopgave bij de richtlijn). Om internationale uitwisseling te bevorderen is de literatuuranalyse bij de huidige module in het Engels opgesteld.

Uitgangsvraag

Wat is het optimale medicamenteuze stappenplan voor volwassen personen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten?

For PICO see table 1.

Inleiding (achtergrond)

Het primaire doel van de behandeling van DM type 2 is het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid en amputaties, met als resultaat een verbeterde kwaliteit van, en indien mogelijk, langer leven. Recente cardiovasculaire veiligheidsstudies geven aan dat glucoseverlaging met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten mogelijk voordelen bieden in het voorkomen van deze complicaties bij mensen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten volgens de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019). De uitgangsvraag richt zich dan ook op de positie van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten in het stappenplan voor de medicamenteuze behandeling van patiënten met DM type 2 met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Search and select

The clinical question in the current module was answered based on the systematic reviews of the literature performed in the module SGLT-2-inhibitors, and the submodule GLP-1 receptor agonists.

Table 1. PICO (also see module SGLT-2-inhibitors, and module GLP-1 receptor agonists)

Patients	Adult patients (18 years and older) with diabetes mellitus type 2 and very high cardiovascular risk according to the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019).*
Intervention	SGLT-2-inhibitors, monotherapy or added to metformin and/or any other combination of glucose-lowering medication.
Control	GLP-1 receptor agonists, monotherapy or added to metformin and/or any other combination of glucose-lowering medication.
Outcomes	Crucial outcomes: total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for heart failure (as a marker for serious heart failure), MACE, endstage kidney failure (eGFR < 15 ml/min/1.73 m ² or start or renal replacement therapy), acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalisation), composite renal outcome (and individual components: 40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure). Important outcomes: side-effects of medication (bone fractures, urinary tract infections, genital infections, ketoacidosis, amputations, Fournier's syndrome; pancreatitis, pancreatic cancer, gallstone disease, serious gastrointestinal events).

* Individuals with diabetes mellitus type 2 and overt cardiovascular disease; i.e. acute coronary syndrome, angina pectoris, coronary revascularisation, TIA or stroke, aorto-iliofemoral atherosclerosis, aorta-aneurysm, claudicatio intermittens or peripheral revascularisation; also

atherosclerotic stenosis of ischemia based on imaging. In addition, individuals with diabetes mellitus type 2 and organ damage, e.g., chronic kidney damage, or in combination with an important risk factor such as smoking (despite smoking cessation advice), or serious hypercholesterolemia (TC > 8 mmol/l despite maximally attainable therapy) or serious hypertension (≥ 180 mmHg despite maximally attainable therapy). Chronic kidney damage: eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² met ACR > 3 mg/mmol; of eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² with ACR > 30 mg/mmol. ACR: albumin/creatinine ratio. The definition of individuals with Diabetes mellitus type 2 and CKD considered at very high cardiovascular risk in which SGLT-2-inhibitors should be considered is slightly modified as compared to the definitions used in the CVRM guideline (NHG/NIV/NVvC, 2019) and Diabetic nephropathy guideline (NIV, 2020).

Relevant outcome measures

The clinical question in the current module was answered based on the systematic reviews of the literature performed in the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists, the reader is referred to these modules for more details.

The guideline development group considered a time horizon of five years and a number needed to treat (NNT) of 30 as an adequate threshold for clinical decision making for a composite outcome of all cardiovascular and renal endpoints together, because patients at high or very high cardiovascular risk may suffer any of the cardiovascular and renal endpoints during follow-up. These numbers needed to treat correspond to the thresholds used for broadly accepted treatments such as treatments with antihypertensive or cholesterol-lowering drugs, or treatment with anticoagulants after a stroke. For judgements on individual outcomes (such as total mortality, MI, stroke, heart failure and endstage kidney failure) the guideline development group considered a five-year number needed to treat of 100 as an adequate threshold. This threshold was mainly used to judge the GRADE domain imprecision per outcome measure. Importantly, the NNT 100 threshold for individual outcomes was not used in the overall judgement to determine whether a SGLT-2-inhibitor/GLP-1 receptor agonists should be recommended or not. For serious side-effects and complications such as ketoacidosis, amputations, pancreatitis and pancreatic cancer a five-year NNT (number needed to treat for an additional harmful outcome) of 1000 was used as a threshold because these outcomes are potential harms, instead of potential benefits, of a treatment with SGLT-2-inhibitors/GLP-1 receptor agonists. For judgements on less serious side-effects such as urinary tract infections and genital infections a five-year NNT of 100 was used.

Search and select (methods)

The clinical question in the current module was answered based on the systematic reviews of the literature performed in the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists, the reader is referred to these modules for more details.

Results (search)

See the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists: one systematic review and network meta-analysis (Palmer, 2021) was included which covers the literature up to 11 August 2020.

Summary of literature

Description of studies

Palmer (2021) performed a frequentist random effects network meta-analysis and used GRADE to assess evidence certainty. The network compares 11 glucose lowering drugs, placebo, or standard care (for network plot see Fig. 1). For details see the module SGLT-2-inhibitors, and the module GLP-1 receptor agonists.

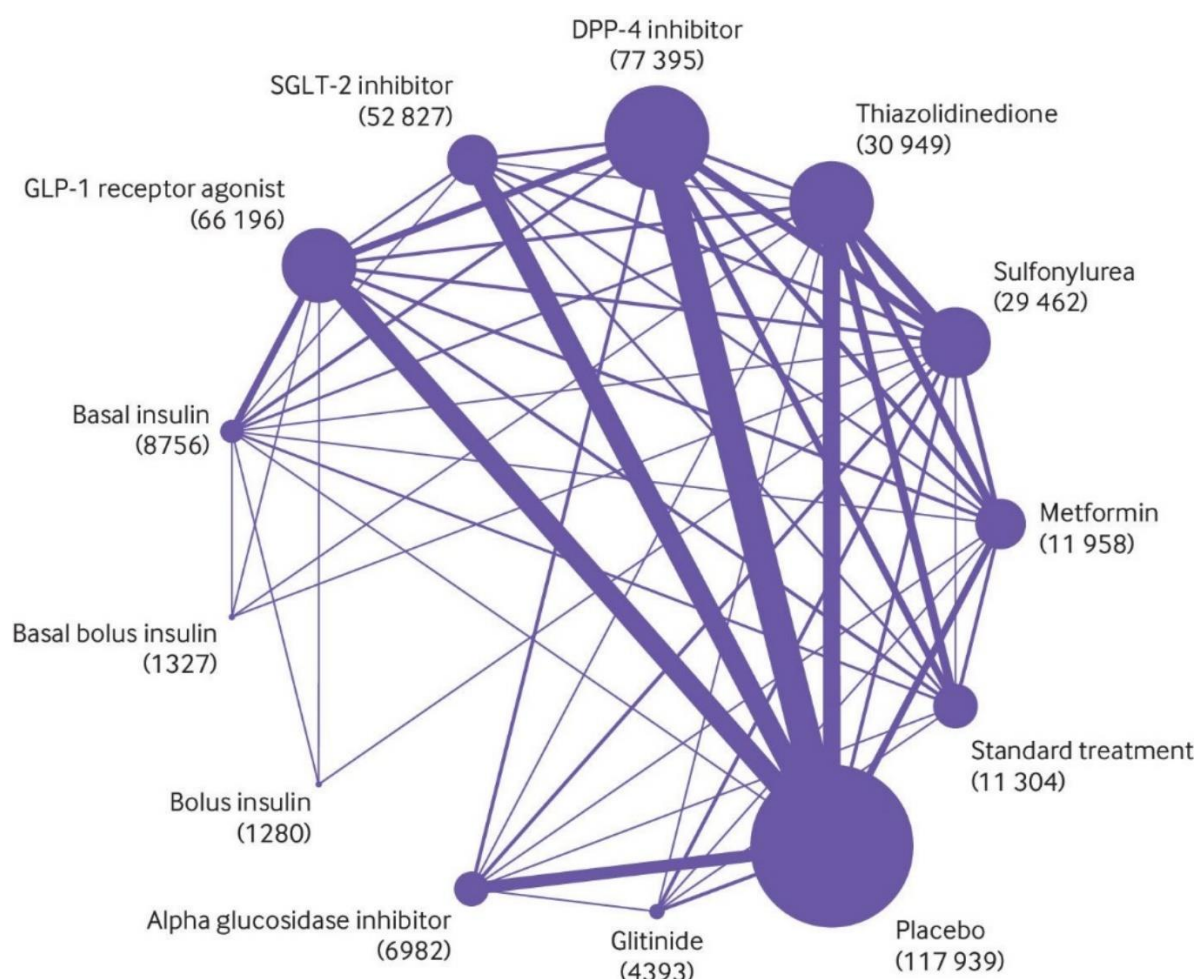


Figure. 1 Network plot of trials evaluating glucose lowering treatments for Diabetes mellitus type 2 (reproduced from Palmer, 2021). The size of each circle is proportional to the number of randomly assigned participants in the treatment comparisons (sample size shown in brackets). Line widths are proportional to the number of trials comparing the corresponding pair of treatments.

Results (effects of interventions)

All results refer to the addition of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists to existing diabetes treatment. The authors developed evidence summaries and decision aids in MAGICapp, including an interactive decision support tool for multiple treatment choices (<https://magicevidence.org/match-it/200820dist/#!/>).

The summary of findings tables below provide an overview of the relative and absolute effect estimates per risk category, together with a GRADE assessment of the certainty of the evidence. Most GRADE assessments are taken from Palmer (2021), in some instances the certainty of the evidence was (further) downgraded if an effect estimate overlapped with the decision threshold defined by the guideline development group (see the section Relevant outcome measures, earlier in the text). Note that a five year NNT 100 threshold (for potential benefits and mild side-effects) translates to a difference of 10 events per 1000 patients. A threshold at five year NNT 1000 (for serious harms) corresponds to a difference of 1 event per 1000 patients.

Table 2. Adults with Diabetes mellitus type 2 and established CVD (but no CKD)

Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) inhibitors

Comparator: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		GLP-1 receptor agonists	SGLT2 inhibitors		

Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.86 – 1.06)	107 per 1000	101 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 17 fewer - 7 more)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.09)	70 per 1000	67 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 3 fewer per 1000 (CI 95% 11 fewer - 6 more)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.84 - 1.08)	100 per 1000	95 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 5 fewer per 1000 (CI 95% 15 fewer – 7 more)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.2 (CI 95% 1.03 - 1.41)	92 per 1000	108 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 16 more per 1000 (CI 95% 2 more - 33 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.91 (CI 95% 0.69 - 1.2)	16 per 1000	15 per 1000	High	There is little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 1 fewer per 1000 CI 95% 5 fewer – 3 more)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.74 (CI 95% 0.65 - 0.85)	75 per 1000	57 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 18 fewer per 1000 (CI 95% 25 fewer - 11 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.71 (CI 95% 0.79 - 3.69)	1 per 1000	2 per 1000	Moderate	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 3 more)			

					compared with GLP-1 receptor agonists.
Genital infection	Odds Ratio 5 (CI 95% 2.45 - 10.2)	50 per 1000	208 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 158 more per 1000 (CI 95% 64 more –299 more)			
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97)	102 per 1000	44 per 1000	Low Due to serious inconsistency, very serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 9 more – 142 more)			

Table 3. Adults with Diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease (but no CVD)

Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) inhibitors

Comparator: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		GLP-1 receptor agonists	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.86 – 1.06)	153 per 1000	144 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 10 more)			
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.09)	100 per 1000	96 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 15 fewer - 8 more)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.84 - 1.08)	111 per 1000	106 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 5 fewer per 1000 (CI 95% 16 fewer – 8 more)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.2 (CI 95% 1.03 - 1.41)	103 per 1000	121 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with
		Difference: 18 more per 1000 (CI 95% 3 more - 36 more)			

					SGLT2 inhibitors.
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.91 (CI 95% 0.69 - 1.2)	73 per 1000	67 per 1000	Low Due to very serious imprecision	There may be little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 6 fewer per 1000 (CI 95% 21 fewer – 13 more)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.74 (CI 95% 0.65 - 0.85)	98 per 1000	74 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 24 fewer per 1000 (CI 95% 32 fewer - 13 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.71 (CI 95% 0.79 - 3.69)	1 per 1000	2 per 1000	Moderate	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 3 more)			
Genital infection	Odds Ratio 5 (CI 95% 2.45 - 10.2)	50 per 1000	208 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 158 more per 1000 (CI 95% 64 more –299 more)			
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97)	102 per 1000	44 per 1000	Low Due to serious inconsistency, very serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 9 more – 142 more)			

Table 4. Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD
Intervention: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) inhibitors
Comparator: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists

Comparison: Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor agonists					
Outcome Timeframe 5 yrs	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence	Plain text summary
		GLP-1 receptor agonists	SGLT2 inhibitors		
Potential benefits					
All-cause mortality	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.86 – 1.06)	241 per 1000	228 per 1000	Low	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of death

		Difference: 13 fewer per 1000 (CI 95% 37 fewer - 16 more)		Due to very serious imprecision	compared with GLP-1 receptor agonists.
Cardiovascular mortality	Odds Ratio 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.09)	157 per 1000	152 per 1000	Low Due to very serious imprecision	There may be little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 5 fewer per 1000 (CI 95% 22 fewer - 12 more)			
Nonfatal myocardial infarction	Odds Ratio 0.95 (CI 95% 0.84 - 1.08)	177 per 1000	170 per 1000	Low Due to very serious imprecision	There may be little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 7 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer – 11 more)			
Nonfatal stroke	Odds Ratio 1.2 (CI 95% 1.03 - 1.41)	165 per 1000	192 per 1000	Moderate Due to serious imprecision	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 27 more per 1000 (CI 95% 4 more - 53 more)			
End-stage kidney disease	Odds Ratio 0.91 (CI 95% 0.69 - 1.2)	119 per 1000	109 per 1000	Low Due to very serious imprecision	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of end-stage kidney disease compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 10 fewer per 1000 CI 95% 34 fewer – 20 more)			
Hospital admission for heart failure	Odds Ratio 0.74 (CI 95% 0.65 - 0.85)	224 per 1000	176 per 1000	High	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 48 fewer per 1000 (CI 95% 66 fewer - 27 fewer)			
Potential harms					
Diabetic ketoacidosis	Odds Ratio 1.71 (CI 95% 0.79 - 3.69)	1 per 1000	2 per 1000	Moderate	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 3 more)			

Genital infection	Odds Ratio 5 (CI 95% 2.45 - 10.2)	50 per 1000	208 per 1000	High	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists.
		Difference: 158 more per 1000 (CI 95% 64 more – 299 more)			
Severe gastro-intestinal events	Odds Ratio 2.46 (CI 95% 1.22 - 4.97)	102 per 1000	44 per 1000	Low Due to serious inconsistency, very serious imprecision	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors.
		Difference: 58 fewer per 1000 (CI 95% 9 more – 142 more)			

Level of evidence of the literature

The level (certainty) of evidence of the literature was assessed per outcome, using the GRADE methodology (see Tables 2-4). The evidence came from RCTs and therefore started at HIGH certainty. The level of evidence was downgraded to MODERATE, LOW or VERY LOW certainty, in case of risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias. Most GRADE assessments were reproduced from Palmer (2021), in some instances the certainty of the evidence was (further) downgraded if an effect estimate overlapped with the decision threshold defined by the guideline development group.

Conclusions

See table 2-4 for summary of findings. Plain text conclusions are reproduced below.

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and established CVD (but no CKD)**

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	There is little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------	--

Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	---

Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	--

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease (but no CVD)**

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	---

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	--

Moderate GRADE	There probably is little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	--

Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-----------------------	--

Low GRADE	There may be little or no difference in the risk of end-stage kidney disease between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
------------------	---

High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
-------------------	--

No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported.
-----------------	--

	<i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Risk category: **Adults with Diabetes mellitus type 2 and CVD and CKD**

Low GRADE	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of death compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	There may be little or no difference in the risk of cardiovascular death between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	There may be little or no difference in the risk of nonfatal myocardial infarction between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	GLP-1 receptor agonists probably reduce the risk of nonfatal stroke compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	SGLT2 inhibitors may reduce the risk of end-stage kidney disease compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
High GRADE	SGLT2 inhibitors reduce the risk of hospital admission for heart failure compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
No GRADE	We are uncertain of the effects of GLP-1 receptor agonists on MACE, acute kidney failure (sudden loss of kidney function requiring hospitalization) and composite renal outcome (40% reduction in eGFR relative to baseline, endstage kidney failure or death as a result of kidney failure) compared with standard care. These endpoints were not reported. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Moderate GRADE	SGLT2 inhibitors probably increase the risk of diabetic ketoacidosis slightly compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

High GRADE	SGLT2 inhibitors increase the risk of genital infection compared with GLP-1 receptor agonists. <i>Sources: Palmer, 2021</i>
Low GRADE	GLP-1 receptor agonists may increase the risk of severe gastrointestinal events compared with SGLT2 inhibitors. <i>Sources: Palmer, 2021</i>

Overwegingen

De literatuuranalyse is gebaseerd op de recente systematische review en netwerk meta-analyse van Palmer (2021). De conclusies, overwegingen en aanbevelingen zijn te vinden in de module 'SGLT2-remmers' en de module 'GLP1-receptoragonisten'. In de huidige module is aanvullend een vergelijking tussen SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten uitgevoerd. De overwegingen in de module 'SGLT-2-remmers' en module 'GLP1-receptoragonist' zijn ook relevant voor deze module: zie hiervoor de betreffende modules.

Voor- en nadelen (vergelijking tussen SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten)

Uit een vergelijking van de effecten van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten komt naar voren dat SGLT2-remmers een voordeel bieden, afhankelijk van de patiëntengroep (DM type 2 met eerder bewezen hart- en vaatziekten, DM type 2 met chronische nierschade, DM type 2 met zowel bewezen hart- en vaatziekten als chronische nierschade) voor de totale mortaliteit (6-13 minder per 1000 personen), ziekenhuisopname voor hartfalen (18-48 minder per 1000 personen), en eindstadium nierfalen (1-10 minder per 1000 personen). GLP1-receptoragonisten bieden daarentegen een voordeel ten opzichte van SGLT2-remmers voor niet-fatale beroertes (16-27 minder per 1000 personen). Bij een vergelijking van bijwerkingen is er een nadeel voor SGLT2-remmers voor (mycotische) genitale infecties (158 meer per 1000 personen), en een mogelijk nadeel voor diabetische ketoacidose (1 meer per 1000 personen). Omgekeerd hebben GLP1-receptoragonisten een nadeel ten opzichte van SGLT2-remmers voor ernstige gastro-intestinale events (58 meer per 1000 personen). Een belangrijk voordeel van SGLT2-remmers is de orale toedieningsvorm, terwijl de meeste GLP1-receptoragonisten geïnjecteerd moeten worden.

Kwaliteit van bewijs

Het door de richtlijncommissie als cruciaal benoemde samengestelde cardiovasculaire eindpunt MACE ontbreekt in de systematische review van Palmer (2021), net als een eveneens als cruciaal bestempelde composiet renaal eindpunt. Deze uitkomstmaten worden echter voldoende gedekt door de wel gerapporteerde cardiovasculaire en renale eindpunten. Daarnaast ontbreekt de cruciale uitkomstmaat acuut nierfalen. De zekerheid van het bewijs is afhankelijk van de risicogroep. In de risicogroep met bewezen hart- en vaatziekten maar geen chronisch nierschade is er, met uitzondering van de uitkomstmaat acuut nierfalen (geen bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten. In de risicogroep met chronische nierschade maar geen hart- en vaatziekten is er, met uitzondering van de uitkomstmaten acuut nierfalen (geen bewijs) en eindstadium nierfalen (lage zekerheid van bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten. Ten slotte is er in de risicogroep met zowel chronische nierschade als hart- en vaatziekten met uitzondering van de uitkomstmaten acuut nierfalen (geen bewijs), totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct, en eindstadium nierfalen (lage zekerheid van bewijs), een redelijke tot hoge zekerheid van het bewijs voor de cruciale uitkomstmaten.

Aanvullende overwegingen en medicamenteus stappenplan gericht op zeerhoogrisicopatiënten

Op basis van de bevindingen stelt de richtlijnwerkgroep een wijziging voor in het medicamenteuze stappenplan van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) voor een specifieke groep patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Algemene inleiding en motivatie tot wijziging medicamenteuze stappenplan

Het primaire doel van de behandeling van patiënten met DM type 2 is op korte termijn het behandelen van hyperglykemie en op langere termijn het voorkomen van complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, blindheid en amputaties, met als beoogd resultaat een betere kwaliteit van leven en, indien mogelijk, een langer leven. Hierbij zijn hart- en vaatziekten de meest prevalentie complicatie. Uitgebreide aandacht voor de behandeling van hyperglykemie en cardiovasculair risicomanagement (CVRM) is in de afgelopen jaren succesvol geweest met een duidelijk afname van (sterfte aan) hart- en vaatziekten en microvasculaire complicaties bij patiënten met DM type 2 (Gregg, 2014; Rawshani, 2017; Gregg, 2019). Ondanks deze verbeterde behandeling blijft echter de kans op overlijden en hospitalisatie als gevolg van coronaire hartziekten en hartfalen ruim tweemaal hoger dan de achtergrondpopulatie (Rawshani, 2018). Bovendien zijn micro- en macrovasculaire complicaties na de initiële daling zowel in de Verenigde Staten (Gregg, 2019) als in Nederland (Heintjes, 2019) niet verder afgenomen. Ondanks goed gestructureerde diabeteszorg is in Nederland het risico op hart- en vaatziekten bij mensen met DM type 2 nog steeds verhoogd vergeleken bij mensen zonder DM type 2, en dit is in de periode 2008-2016 gelijk gebleven (Heintjes, 2019). Meerdere Nederlandse studies rapporteren prevalentiecijfers over hart- en vaatziekten van 25-30% (Wermeling, 2012; Hart, 2018; Hart, 2019; Heintjes, 2019). In de studie van Boonman (2012) is het voorkomen van hartfalen onderzocht bij mensen ≥ 60 jaar met DM type 2 en blijkt er sprake te zijn van een niet-gestelde diagnose hartfalen bij 28% van de patiënten. Van de 161 nieuwe diagnoses hartfalen was 17% HFrEF en 83% HFpEF. Verder heeft ruim 10% van de patiënten met eindstadium nierfalen DM type 2 (<https://ivisualz.nl/ivisualz/chartFlash/charts>). Recent gepubliceerde data suggereren dat dit percentage tussen 2000-2015 van 8,8% naar 12,7% is gestegen (Cheng, 2021). Nadere analyse van de landelijke cijfers afkomstig uit Renine ([Registratie Nierfunctievervangende therapie Nederland](#)), toont verder dat tussen 2010 en 2019 de totale populatie (> 45 jaar) met nierfunctievervangende therapie is gestegen van 11.477 tot 15.207 (32%), terwijl dit aantal onder de patiënten met DM type 2 is gestegen van 1058 tot 1700 (61%). Deze laatste toename wordt geregistreerd, terwijl de prevalentie van diabetes in de periode van 2010 tot 2019 nauwelijks veranderde ([Volksgezondheidszorg.info](#)). Ook de sterfte is nog duidelijk verhoogd. Gemiddeld zal een 60-jarige patiënt met DM en hart- en vaatziekten 5,2 jaar eerder overlijden vergeleken met iemand zonder DM (Heintjes, 2019). Deze data geven aan dat er duidelijk nog ruimte is om het verhoogde risico op cardiorenale morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met DM type 2 aan te pakken. Het behandelen van patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten past ook binnen een persoonsgerichte aanpak.

Effect intensieve glucoseverlaging

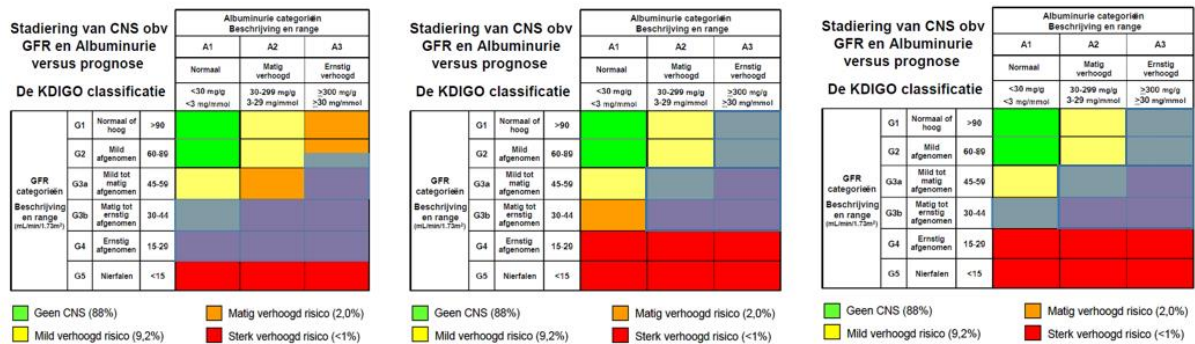
Uit observationeel onderzoek is bekend dat hyperglykemie samenhangt met het risico op macro- en microvasculaire complicaties, maar verbetering van de glykemische regulatie uitgedrukt als een daling van het HbA1c vertaalt zich niet automatisch in betere patiëntuitkomsten over hart- en vaatziekten. Een meta-analyse van 3 grote studies - ACCORD, ADVANCE, VADT - toonde aan dat een vermindering van het HbA1c van 1% verband houdt met een relatieve risicovermindering van 15% van niet-fatale myocardinfarcten (MI), zonder gunstige effecten op beroerte, sterfte aan hart- en vaatziekten, totale sterfte, of ziekenhuisopname voor hartfalen (Ray, 2009). Intensieve glucosecontrole was gunstiger bij patiënten met een korte diabetesduur, een lager HbA1c bij aanvang en zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten (Turnbull, 2009). Bovendien lieten de UKPDS en VADT (beide patiënten met DM type 2) zien dat vroege intensieve glucosecontrole verband houdt met het voorkomen van hart- en vaatziekten op de lange termijn, maar dat hiervoor een lange follow-up (≥ 10 jaar) noodzakelijk is (Laiteerapong, 2019).

Literatuuranalyse: effectiviteit en veiligheid van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten

Er zijn inmiddels meerdere gerandomiseerde studies die aantonen dat behandeling met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten kan leiden tot minder hart- en vaatziekten, nierfalen, ziekenhuisopnames voor hartfalen, sterfte aan hart- en vaatziekten en totale sterfte (Zelniker, 2019; Mannucci, 2020). Dit werd met name aangetoond bij volwassenen met DM type 2 met hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade, een categorie patiënten met een hoog tot zeer risico op (recidief) hart- en vaatziekten, ondanks optimaal cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Om tot een goede plaatsbepaling te komen is het essentieel dat er helderheid is over de grootte van het (on)gunstige effect van deze middelen en hierover was de literatuur tot voor kort niet eenduidig. De huidige literatuuranalyse is gebaseerd op de systematische review van Palmer (2021), die deze onzekerheden adresseert. Deze netwerk meta-analyse (van hoge kwaliteit) en de daarop gebaseerde richtlijn in BMJ Rapid Recommendations (Li, 2021) heeft het effect van SGLT2-remmers en GLP1 receptoragonisten op alle relevante uitkomstmaten beoordeeld op personen met een gradatie in risico op hart- en vaatziekten (Palmer, 2021).

De literatuurconclusies zijn overgenomen uit deze netwerk meta-analyse. De zekerheid (bewijskracht) van de literatuurconclusies is waar nodig (verder) verlaagd als er sprake was van overlap van de effectschatting met de door de huidige werkgroep bepaalde grenzen voor klinische relevantie en besluitvorming. De werkgroep stelt dat voor het beoordelen van de klinische relevantie van het effect een tijdshorizon van 5 jaar de voorkeur heeft en hanteert voor alle cardiovasculaire en renale eindpunten samen een *numbers needed to treat* van 20 tot 30 (NNT 5 jaar) als grens voor klinische besluitvorming. Deze grens komt overeen met de grens voor andere alom geaccepteerde behandelingen, zoals bloeddrukverlaging, cholesterolreductie of het voorschrijven van plaatjesaggregatieremmers na een beroerte. Zo legt de CVRM-richtlijn (NHG/NIV/NVvC, 2019) de behandelgrens bij een 10-jaarsrisico op hart- of vaatziekte van circa 20% (dus 5-jaarsrisico van 10%), terwijl dit risico met bloeddrukverlaging of cholesterolreductie met ongeveer een derde en met de combinatie van beide behandelingen circa 50% gereduceerd kan worden (wat dus een NNT van 20-30 in 5 jaar is). Omdat patiënten met een hoog tot zeer risico op (recidief) hart- en vaatziekten kans hebben op uiteenlopende uitkomsten gedurende de follow-upperiode, is voor diverse te onderscheiden afzonderlijke eindpunten (zoals totale sterfte, myocardinfarct, beroerte, hartfalen, eindstadium nierfalen) genoeg genomen met een hogere NNT-waarde van 100 over 5 jaar. Deze NNT-grens werd met name gebruikt om het GRADE-domein 'imprecisie' te kunnen beoordelen (per uitkomstmaat). Belangrijk om te benadrukken dat laatstgenoemde grens dus NIET betekent dat elke interventie met een NNT < 100 wordt aanbevolen. Voor ernstige bijwerkingen en complicaties zoals ketoacidose en amputaties werd een NNT (5 jaar) van 1000 gehanteerd als grens voor klinische relevantie en besluitvorming, omdat het hier mogelijke schadelijke effecten (*harms*) van behandeling met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten betreft.

De richtlijncommissie selecteert bij het definiëren van de patiëntenpopulatie die in aanmerking dient te komen voor een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist een enigszins andere groep met chronische nierschade dan de netwerk meta-analyse en de diabetische nefropathierichtlijn (zie figuur 2). De werkgroep is echter van mening dat dit niet leidt tot relevante problemen bij de interpretatie van de resultaten en daarom geen reden is voor de werkgroep om de bewijskracht van de literatuurconclusie (verder) af te waarderen voor indirectheid.



Figuur 2. Definitie van patiëntenpopulatie met chronische nierschade die in aanmerking dient te komen voor een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist: vergelijk de grijs gearceerde vlakken tussen Palmer (2020), richtlijn Diabetische nefropathie (NIV, 2020) en de huidige richtlijn. Zie de hoofdstekst voor verdere toelichting.

Conform de diabetische nefropathie richtlijn (NIV, 2020) is G4 niet toegevoegd, omdat een eGFR van ≥ 30 ml/min/1,73 m² het inclusiecriteria was in alle cardiovasculaire veiligheidsstudies met SGLT2-remmers (met uitzondering van DECLARE-TIMI 58, waarbij een eGFR van ≥ 60 ml/min/1,73 m² vereist was) waardoor de gerapporteerde effecten op de harde eindpunten niet direct kunnen worden geëxtrapoleerd naar eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Verder is conform de richtlijn diabetische nefropathie G1A3 en G2A3 toegevoegd. Conform de netwerk meta-analyse van Palmer heeft de richtlijncommissie G3bA1 toegevoegd.

Feitelijk heeft de richtlijncommissie het voorstel de combinatie DM type 2 en chronische nierschade die gepaard gaat met een matig verhoogd risico (oranje in KDIGO-classificatie) op te waarderen naar rood (waarbij diabetes met orgaanschade of een belangrijke risicofactor zoals gedefinieerd als zeer hoog risico in de CVRM-richtlijn meer wordt geconcretiseerd). Een grote meta-analyse, deels gebaseerd op Nederlandse data, laat zien dat chronische nierschade en diabetes een additief risico geven op sterfte aan hart- en vaatziekten (Fox, 2012). De sterfterisico's waren 1,2-1,9 keer hoger voor deelnemers met diabetes dan voor deelnemers zonder diabetes over de volledige bandbreedte van eGFR en albumine-creatinineratio (ACR). Dit komt overeen met de gerapporteerde forse onderschatting van het risico op hart- en vaatziekten en cardiovasculaire sterfte met SCORE bij mensen met chronische nierschade (Matsushita, 2020; <http://ckdpcrisk.org/ckdpatchscore>). Integratie van SCORE en een 'CKD-patch' volgens KDIGO toont gemiddeld een 1,86 (95%-BI 1,48 tot 2,44) maal hoger risico op mortaliteit indien rekening wordt gehouden met chronische nierschade. Verder zijn er aanwijzingen dat bij mensen met DM type 2 de combinatie van een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en ACR ≥ 3 mg/mmol en een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² en ACR ≥ 30 mg/mmol gepaard gaat met een risico op sterfte aan hart- en vaatziekten en renale complicaties dat vergelijkbaar is met reeds geïncludeerde groepen (Ninomiya, 2009). Ten slotte zijn de gunstige effecten van SGLT2-remmers op sterfte, hart- en vaatziekten, en nierfalen consistent over alle KDIGO-risicoclassificaties heen (Neuen, 2021a; Levin, 2020).

Effectiviteit van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten

Bij patiënten met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade hebben zowel SGLT2-remmers als GLP1-receptoragonisten klinisch relevante effecten op totale sterfte, eindstadium nierfalen, en niet-fataal hartinfarct. SGLT2-remmers hebben daarnaast klinisch relevante effecten op ziekenhuisopnames voor hartfalen, terwijl GLP1-receptoragonisten een klinisch relevant effect op niet-fatale beroerte hebben. In tabel 5 worden de belangrijke uitkomsten weergegeven indien 1000 mensen met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade gedurende 5 jaar worden behandeld (Palmer, 2021). Het uitgangrisico is gebaseerd op Risk Equations for Complications Of type 2 Diabetes (RECODE; Basu, 2017, 2018). De *number needed to treat* (NNT 5

jaar) is weergegeven voor de afzonderlijke uitkomstmaten. Omdat patiënten met een hoog tot zeer risico op (recidief) hart- en vaatziekten kans hebben op meerdere uitkomsten gedurende de follow-upperiode, is de NNT aanzienlijk lager indien de belangrijkste uitkomsten gecombineerd in ogenschouw worden genomen: de schatting hiervan varieert tussen de 7-22 patiënten die gedurende 5 jaar behandeld dienen te worden om 1 van die uitkomsten te voorkomen. Bij patiënten met DM type 2 met een lager risico op hart- en vaatziekten zijn deze gunstige effecten (uitgedrukt als NNT 5 jaar) beduidend kleiner (hogere NNT) en daarom vooralsnog niet klinisch relevant. Zoals benoemd selecteerde de richtlijncommissie bij het definiëren van de patiëntenpopulatie die in aanmerking dient te komen voor een SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist een enigszins andere groep met chronische nierschade dan de netwerk meta-analyse van Palmer (2021). Desondanks is de richtlijncommissie van mening dat het aannemelijk is dat de resultaten niet heel anders zouden zijn als Palmer (2021) een andere definitie van chronische nierschade had gebruikt. Dit kan echter niet met zekerheid gezegd worden.

Tabel 5. Belangrijke uitkomsten indien 1000 mensen met eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade gedurende 5 jaar worden behandeld.

Uitkomsten (5 jaar)	DM2 ⁺ + eerder aangetoonde hart- en vaatziekten				
	Gebruikelijke zorg (per 1000) [§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	120	18 minder - 15%	56	13 minder - 11%	77
Eindstadium nierfalen	20	6 minder - 30%	167	4 minder - 20%	250
Niet-fataal hartinfarct	108	13 minder - 12%	77	8 minder - 7%	125
Niet-fatale beroerte	108	1 meer	~*	16 minder - 15%	63
Hartfalen	80	23 minder - 29%	43	4 minder	~*
Samengestelde uitkomst[#]	436	59 minder -14%	17	45 minder - 10%	22
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	~*	1 minder	~*
Amputatie	45	6 meer	~*	30 minder	~*
Uitkomsten (5 jaar)	DM2 ⁺ + chronische nierschade				
	Gebruikelijke zorg (per 1000) [§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1-receptoragonist	NNT
Totale sterfte	170	26 minder - 15%	38	17 minder - 10%	59
Eindstadium nierfalen	92	25 minder - 27%	40	19 minder - 21%	53
Niet-fataal hartinfarct	120	14 minder	71	9 minder	111

		- 12%		- 8%	
Niet-fatale beroerte	120	1 meer	-*	17 minder - 14%	59
Hartfalen	105	29 minder - 28%	34	6 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	607	93 minder - 15%	11	68 minder - 11%	15
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	-*	1 minder	-*
Amputatie	55	8 meer	-*	37 minder	-*
Uitkomsten (5 jaar)	DM2⁺ + eerder aangetoonde hart- en vaatziekten en chronische nierschade				
	Gebruikelijke zorg (per 1000)[§]	Gebruikelijke zorg & SGLT2-remmer	NNT	Gebruikelijke zorg & GLP1- receptoragonist	NNT
Totale sterfte	265	40 minder - 15%	25	24 minder - 9%	42
Eindstadium nierfalen	148	38 minder - 26%	26	29 minder - 20%	34
Niet-fataal hartinfarct	190	21 minder - 11%	48	13 minder - 7%	77
Niet-fatale beroerte	190	2 meer	-*	25 minder - 13%	40
Hartfalen	235	58 minder - 25%	17	11 minder	-*
Samengestelde uitkomst[#]	1028	155 minder - 15%	6	102 minder - 10%	10
Gastro-intestinale klachten	44	Onbekend	-	58 meer + 132%	17
Genitale infecties	73	143 meer + 196%	7	21 minder - 29%	48
Ketoacidose	2	0 meer	-*	1 minder	-*
Amputatie	94	13 meer	-*	63 minder	-*

■ ADE hoog ■ GRA matig ■ GRADE laag ■ Uitgangsriskogebaseerd op RECODE

* Statistisch niet-significant effect

[#] Samengestelde uitkomst van totale sterfte, eindstadium nierfalen, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte en hartfalen (geen GRADE-beoordeling)

NNT, number needed to treat (voor een (extra) gunstige uitkomst, of voor een (extra) ongunstige uitkomst)

⁺ Patiënten met DM type 2

Palmer (2021) berekent een overall (niet gestratificeerde) oddsratio om daarmee de NNT's te berekenen voor de verschillende risicogroepen, waarbij de baselinerisico's verschillen. Tsapas (2021) voerde een vergelijkbare netwerk meta-analyse uit, waarbij er wel werd gestratificeerd voor

baselinerisico. De methode die Palmer (2021) volgt, wordt gesteund door resultaten uit een studie van Furukawa (2001). Zij hebben diverse meta-analyses bekeken, waarbij ze de oddsratio's (OR), relatieve risico's (RR) en risicoverschillen (RD) zoals gerapporteerd in de meta-analyse vergeleken met de gerapporteerde OR, RR of RD in de afzonderlijke trials. Vervolgens hebben ze gekeken in hoeverre deze uitkomsten van elkaar verschilden. Uit deze studie is gebleken dat de effectmaten in hoge mate overeenkwamen, ook als er sprake was van een verschil in baselinerisico. De auteurs concluderen op basis van deze gegevens dat met name de OR (*random effects/fixed effects models*) en RR (*random effects models*) redelijk constant blijven, ondanks verschillen in baselinerisico. Tsapas (2021) geeft overigens zelf als een belangrijke limitatie aan dat de stratificatie op cardiovasculair risico eigenlijk niet mogelijk was, omdat er sprake was van inconsistente definities van cardiovasculair risico tussen de studies van de netwerk meta-analyse. Ook geeft Tsapas (2021) als limitatie aan dat door de data op te delen aan de hand van onderliggend cardiovasculair risico er een lage bewijskracht ontstaat omdat de aantallen te klein worden in subgroepenanalyses. De netwerk meta-analyse van Tsapas werd overigens gefinancierd door de farmaceutische industrie en die van Palmer niet.

Veiligheid van SGLT2-remmers

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden (euglykemische) ketoacidose en (mycotische) genitale infecties als bijwerkingen gerapporteerd bij SGLT2-remmers (tabel 5). Er is sprake van een klinisch relevante toename in (mycotische) genitale infecties (143 (119-170) per 1000 mensen meer na 5 jaar behandeling), maar geen klinisch relevante toename van (euglykemische) ketoacidose (0 (1 minder tot 2 meer) per 1000 mensen meer na 5 jaar behandeling). Niettemin dienen gezien het mogelijk (kleine) risico op (euglykemische) ketoacidose de risicofactoren en symptomen van (euglykemische) ketoacidose met de patiënt besproken te worden. Informeer de patiënt over de noodzaak om inname van de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken bij elke situatie waarin de voedselinname fors verminderd is, bij koortsende ziekte, misselijkheid, braken, diarree, extreme dorst bij een chirurgische ingreep, en om in deze gevallen contact op te nemen met de behandelend arts. Wees terughoudend met het gebruik van SGLT2-remmers indien er een verhoogd risico is op ketoacidose, zoals bij alcoholisme, ondervoeding (gewichtsverlies van > 5% binnen 1 maand of > 10% binnen 6 maanden en/of een te laag lichaamsgewicht (18-65 jaar: BMI < 18,5 en > 65 jaar: BMI < 20 (Artsenwijzer Diëtiëk)), intermitterend vasten of een sterk koolhydraat beperkt dieet (< 70 gram koolhydraten per dag). Er was weinig tot geen bewijs voor de effecten van SGLT2-remmers op amputatie, blindheid, oogaandoeningen die interventie behoeven, gangreen van Fournier en neuropathische pijn.

De combinatie perifeer vaatlijden en DM type 2 geeft een additief sterk verhoogd risico op sterfte aan hart- en vaatziekten, hartinfarct of ischemische beroerte, hartfalen en amputaties ten opzichte van mensen met slechts 1 van deze aandoeningen (Bonaca, 2018). SGLT2-remmers verlagen aangetoond de sterfte aan hart- en vaatziekten, hartinfarct, beroerte, hartfalen, en eindstadium nierfalen (Palmer, 2021). In het CANVAS (Canagliflozin cardiovascular assessment study)-programma, werd echter een tweevoudig verhoogd risico op amputatie gevonden. De resultaten van CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), die ook canagliflozine versus placebo onderzocht, liet geen verhoogd risico zien op amputatie. De cardiovasculaire veiligheidsstudies met empagliflozine, dapagliflozine, en ertugliflozine toonden ook geen verhoogd risico op amputaties. De netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) geeft aan dat behandeling met SGLT2-remmers mogelijk resulteert in een toename in het aantal amputaties: afhankelijk van de risicogroep (eerder bewezen hart- en vaatziekten, chronische nierschade, of beide) 6-13 extra amputaties per 1000 mensen na 5 jaar behandeling. De effectschattingen zijn echter erg onprecies; de betrouwbaarheidsintervallen lopen van 2-4 minder amputaties tot 16-23 meer amputaties, en de bewijskracht volgens GRADE is laag. Men dient zich niettemin bewust te zijn van deze mogelijke bijwerking, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond. Post-hoc studies van de EMPA-REG en DECLARE-TIMI 58 bevestigen dat de patiënten met perifeer vaatlijden een sterk verhoogd risico hebben op sterfte aan hart- en vaatziekten, hartfalen en chronische nierschade, maar

net zoveel baat hadden bij behandeling met een SGLT2-remmer als patiënten zonder perifeer vaatlijden. Het aantal amputaties was hoger bij patiënten met perifeer vaatlijden, maar hing niet samen met het empagliflozine- of dapagliflozinegebruik (Bonaca, 2020; EMA, 2017). In DECLARE-TIMI 58 en EMPAREG was perifeer vaatlijden een belangrijk inclusiecriteria. Zelfs in CREDENCE was perifeer vaatlijden geen exclusiecriteria. Wel werd in de CREDENCE het gebruik van canagliflozine gestaakt bij symptomen die het amputatierisico mogelijk verhogen, zoals een ulcus en/of wondinfectie. Bij ontstaan van een voetulcus/wondinfectie dient de SGLT2-remmer daarom te worden gestaakt, maar SGLT2-remmers zijn niet gecontra-indiceerd bij perifeer vaatlijden. Er zijn meldingen van gangreen van Fournier bij gebruik van SGLT2-remmers met de werkzame stof canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine of ertugliflozine. Gangreen van Fournier is een zeldzame, maar ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie. Het risico op gangreen van Fournier is ook opgenomen in de bijsluiter (CBG, 2019). In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) is er mogelijk geen effect op gangreen van Fournier: 0 minder (1 minder tot 18 meer) per 1000 mensen na 5 jaar behandeling (bewijskracht volgens GRADE: laag). Men dient zich niettemin bewust te zijn van deze mogelijke bijwerking, ook al is er (nog) geen causaal verband aangetoond (Bersoff-Matcha, 2019). Behandelaars wordt geadviseerd om bij het vermoeden op gangreen van Fournier te stoppen met het gebruik van SGLT2-remmers en onmiddellijk te starten met een gerichte behandeling. Verder is er geen verhoogd risico op botfracturen (Cheng, 2019).

Veiligheid GLP1-receptoragonisten

In de netwerk meta-analyse (Palmer, 2021) werden ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (in de onderliggende studies gedefinieerd als misselijkheid, braken, diarree, verminderde eetlust, buikklachten) gerapporteerd bij GLP1-receptoragonisten. Er is sprake van een klinisch relevante toename van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen (58 (9-142) per 1000 mensen meer na 5 jaar behandeling). GLP1-receptoragonisten hebben mogelijk geen effect op pancreatitis (1 (1 minder tot 3 meer) per 1000 personen na 5 jaar behandeling) en pancreascarcinoom (1 (1 minder tot 3 meer) per 1000 personen na 5 jaar behandeling; bewijskracht volgens GRADE: redelijk). Galblaasaandoeningen, zoals cholelithiasis en acute cholecystitis, worden niet genoemd in de netwerk meta-analyse, maar er zijn aanwijzingen dat deze vaker voorkomen bij GLP1-receptoragonistgebruik (Nauck, 2019; Nreu, 2020). Een recente meta-analyse rapporteert een verhoogd risico op cholelithiasis (oddsratio (OR) 1,28; 95%-BI 1,11-1,48) (Nreu, 2020). Het betreft een relatief klein risico: in de LEADER-trial (Marso, 2016a) betrof het 3,1% van de patiënten (141-145 van totaal 4668 patiënten) in de liraglutide-arm die een vorm van galblaasaandoening (cholelithiasis, cholecystitis) kreeg versus 1,9% in de controle-arm (88 van in totaal 4672 patiënten; hazardratio (HR) 1,60; 95%-BI 1,23-2,09). Het mechanisme hiervan is onduidelijk, maar hangt mogelijk samen met gewichtsverlies of directe effecten van GLP1-receptoragonisten op de galblaasmotiliteit. Een onverwacht veiligheidssignaal dat uit de SUSTAIN 6 naar voren kwam, was dat van verhoogd risico op diabetische retinopathie bij deelnemers aan de studie die gerandomiseerd waren naar semaglutide (Marso, 2016b). Diabetische retinopathie werd significant vaker gemeld bij personen gerandomiseerd naar semaglutide (50 proefpersonen, 3,0%) dan naar placebo (29 proefpersonen, 1,8%; $p = 0,02$). Dit resultaat heeft terecht geleid tot veel extra onderzoek. Visbøll et al. (2018) voerden een gedetailleerde evaluatie uit van het gehele SUSTAIN clinical trial programma. In de SUSTAIN 1–5 was geen sprake van een verhoogd risico op verslechtering van de diabetische retinopathie. Opgemerkt werd dat in deze studies patiënten met bestaande diabetische retinopathie die actieve medische behandeling nodig hadden, werden uitgesloten en dat deze onderzoeken ook een bovengrens van HbA1c (86-91 mmol/mol) hadden voor opname. Een groot deel van het verhoogde risico op diabetische retinopathie van semaglutide in SUSTAIN 6 kon worden toegeschreven aan de snelheid en mate van HbA1c-reductie tijdens de eerste 16 weken van de studie. Bovendien werd deze complicatie alleen gezien bij personen met reeds bestaande diabetische retinopathie, een hoog HbA1c bij aanvang, en behandeling met insuline. Bij een patiënt met diabetische retinopathie dient de behandelend arts alert te zijn op toename van de retinopathie en is extra monitoring nodig. Zie verder de richtlijn over diabetische nefropathie (NIV, 2017).

Voorstel wijziging NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 ten aanzien van de behandeling van patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

De richtlijnwerkgroep stelt op basis van bovenstaande bevindingen en afwegingen een uitbreiding van het medicamenteuze stappenplan voor: in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 is een indicatie gecreëerd voor zowel SGLT2-remmers als GLP1-receptoragonisten bij de behandeling van patiënten met DM type 2 en eerder aangetoonde hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade. Voor alle andere patiënten blijft de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) onveranderd gehandhaafd.

Het merendeel van patiënten met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade en/of hartfalen zal inmiddels worden behandeld volgens het medicamenteuze stappenplan conform de NHG-Standaard uit 2018. Het nieuwe advies is om bij deze patiënten - bij een HbA1c-waarde > 53 mmol/mol en indien hiervoor geen contra-indicaties bestaan - een SGLT2-remmer toe te voegen aan de bestaande medicatie. Afhankelijk van de HbA1c-streefwaarde dient andere glucoseverlagende medicatie te worden aangepast om hypoglykemie te voorkomen. SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten zijn niet direct (*head to head*) met elkaar vergeleken. De richtlijncommissie geeft de voorkeur aan SGLT2-remmers, omdat een indirecte vergelijking van het effect op relevante uitkomsten gunstiger uitvalt voor de SGLT2-remmers in vergelijking tot GLP1-receptoragonisten (tabel 5). Bovendien zijn SGLT2-remmers goedkoper en oraal in te nemen, terwijl de meeste GLP1-receptoragonisten subcutaan dienen te worden toegediend. Bij contra-indicaties voor SGLT2-remmers hebben GLP1-receptoragonisten de voorkeur. Hierbij wordt het BMI-criterium > 30 losgelaten bij patiënten met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade. De gunstige cardiovasculaire effecten van GLP1-receptoragonisten zijn vergelijkbaar bij een BMI < 30 ten opzichte van een BMI ≥ 30 (Mannucci 2020). Indien het enige ingangscriterium hartfalen is (HFrEF met linkerventriek-ejectiefractie $< 40\%$ zonder eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade), is de toegevoegde waarde van een GLP1-receptoragonist nog onduidelijk (Seferović, 2020); in dat geval kan elke ander vorm van glucoseverlagende medicatie worden gestart. Indien na de toevoeging van de SGLT2-remmer aan de bestaande medicatie de HbA1c-streefwaarde niet wordt behaald of na enige tijd wederom gestegen is, overweeg dan toevoeging van een middel dat het risico op hart- en vaatziekten aangetoond verlaagt, zoals een GLP1-receptoragonist. De keuze zal hier dus vooral geschieden op basis van individuele voordelen van middelen en het glucoseverlagende effect, waarbij GLP1-receptoragonisten aangetoonde verlaging van het risico op hart- en vaatziekten en sterfte als voordeel hebben naast een goed glucoseverlagend effect en gunstige effecten op het gewicht. Bij patiënten met specifiek een zeer hoog risico op CVA, kan men laten meewegen dat uit de literatuuranalyse bleek dat GLP1-receptoragonisten een voordeel bieden ten opzichte van SGLT2-remmers voor niet-fatale beroertes (16-27 minder per 1000 personen).

De minderheid van de patiënten met DM type 2 en eerder bewezen hart- en vaatziekten en/of chronische nierschade zal nog niet medicamenteus worden behandeld met glucoseverlagende therapie. Start in deze groep, indien het HbA1c > 53 mmol/mol bedraagt, bij voorkeur behandeling met een SGLT2-remmer, tenzij er contra-indicaties bestaan. De richtlijncommissie heeft hier gekozen voor een SGLT2-remmer in plaats van metformine als eerste keus. De bewijslast van hoge kwaliteit van effecten op de relevante eindpunten zoals eindstadium nierfalen, en ziekenhuisopnames voor hartfalen is voor SGLT2-remmers voorhanden, maar er is weinig zekerheid dat metformine een verschil maakt op deze uitkomsten (Palmer, 2018). Hoewel 58-82% van de patiënten in de cardiovasculaire veiligheidsstudies met SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten ook metformine gebruikte, suggereert een recente meta-analyse dat de gunstige effecten van beide middelen op cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct, en niet-fatale beroerte onafhankelijk zijn van het metforminegebruik (Zaccardi, 2021). Een ander recente meta-analyse (Neuen, 2021b) toont dit ook voor de renale uitkomsten. Bovendien zijn er inmiddels studies verschenen waarbij de gunstige effecten van SGLT2-remmers op totale sterfte, eindstadium nierfalen en hartfalen zijn aangetoond in mensen zonder diabetes (en dus ook zonder metforminegebruik; de DAPA-HF studie, McMurray,

2019; DAPA-CKD, Heerspink, 2020; EMPEROR, Packer, 2020). Bovendien kent de bewijsvoering over de gunstige effecten van metformine op het voorkomen van hart- en vaatziekten beperkingen. Het bewijs voor metformine in onderzoek verband is van veel lagere kwaliteit dan dat van de cardiovasculaire uitkomststudies van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten. UKPDS was een post-hoc geneste case-control analyse met een onderzoeksopzet zonder powerberekening op uitkomsten (UKPDS group, 1998). In een deelonderzoek van de UKPDS-trial waarin slechts 342 patiënten werden behandeld met metformine hadden patiënten met obesitas en DM type 2 een 32% lager risico op een aan diabetesgerelateerde (voornamelijk vasculaire) uitkomstmaat, vergeleken met een conventionele behandeling die voornamelijk bestond uit dieetaanpassingen. Het effect van metformine op afzonderlijke microvasculaire uitkomstmaten was niet statistisch significant. Het onderzoek was niet geblindeerd en cardiovasculair risicomanagement op het gebied van cholesterolverlaging (met statines) en bloeddrukregulatie (met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten) was destijds nog ongebruikelijk.

Indien tijdens behandeling met de SGLT2-remmer de individuele HbA1c-streefwaarde niet wordt behaald, wordt in stap 2 geadviseerd metformine toe te voegen. De richtlijncommissie heeft hier voor metformine gekozen, omdat de meeste patiënten in de cardiovasculaire veiligheidsstudies eveneens metformine gebruikten, en GLP1-receptoragonisten veel duurder zijn dan metformine. Indien deze combinatie onvoldoende effect heeft op de glucoseregulatie, overweeg dan in stap 3 toevoeging van een middel dat aantoonbaar het risico op hart- en vaatziekten verlaagt, zoals een GLP1-receptoragonist. Is er sprake van een zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen, dan is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten. De combinatie van SGLT2-remmers met GLP1-receptoragonisten is specifiek onderzocht in enkele klinische studies (onder andere DURATION 8, SUSTAIN 9 en AWARD 10; Frías, 2016; Ludvik, 2018; Zinman, 2019). Effecten op HbA1c, gewicht en bloeddruk zijn additief. Afzonderlijk hebben GLP1-receptoragonisten en SGLT2-remmers positieve effecten op harde eindpunten (Palmer, 2021), maar de combinatie is niet speciaal onderzocht in cardiovasculaire veiligheidsstudies. Er is wel een speciale subgroepanalyse gedaan van de EXSCEL-trial (Clegg, 2019). Deze trial onderzocht gerandomiseerd het effect van exenatide, maar sommige patiënten kregen tijdens de trial een SGLT2-remmer erbij. Deze patiënten deden het beter dan de patiënten op monotherapie met exenatide. Het risico op MACE was 15% lager (statistisch niet significant), het risico op totale mortaliteit was 59% lager ($p < 0,05$). Deze analyse geeft wel wat richting over de mogelijke additieve waarde van combinatietherapie voor cardiovasculaire eindpunten. Een zeer recent observationeel onderzoek (Dave, 2021) geeft eveneens ondersteuning aan deze gedachte. Onder 12.584 propensity score-gematchte paren (gemiddelde [SD] leeftijd: 58,3 [10,9] jaar; 48,2% mannelijk), waren er 107 samengestelde MACE-eindpunten (incidentie per 1000 persoonsjaren: 9,9; 95%-BI 8,1-11,9]) onder SGLT2-remmer- + GLP1-receptoragonistgebruikers in vergelijking met 129 voorvallen (incidentie per 1000 persoonsjaren: 13,0; 95%-BI 10,9-15,3]) onder sulfonylureum- + GLP1-receptoragonistgebruikers, overeenkomend met een gepoolde HR van 0,76 (95%-BI 0,59-0,98); deze afname van samengesteld cardiovasculair eindpunt werd veroorzaakt door numerieke afnames van het risico op hartinfarct (HR 0,71; 95%-BI 0,51-1,003]) en totale sterfte (HR, 0,68; 95%-BI 0,40-1,14) maar niet van beroerte (HR 1,05; 95%-BI 0,62-1,79). Bovenstaande vindt de richtlijncommissie onvoldoende voor stap 2, maar voldoende voor stap 3. Voor alternatieve middelen is immers helemaal geen bewijs.

Indien deze stap 3 onvoldoende effect heeft op de glucoseregulatie, zie dan voor verdere mogelijkheden stap 4 voor de medicamenteuze adviezen voor laagrisicopatiënten in de NHG-Standaard (NHG, 2018). Toevoeging van een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP4-remmer) aan een GLP1-receptoragonist wordt als niet doelmatig beschouwd.

Effectiviteit: klasse-effect versus specifieke middelen

Een gedegen onderbouwing is alleen mogelijk op groepsniveau (meta-analyse). Bij het maken van het stappenplan is met name gebruik gemaakt van een netwerk meta-analyse waarin de effecten van verschillende SGLT2-remmers en verschillende GLP1-receptoragonisten werden gecombineerd. Er is veel overlap in de aangetoonde voor- en nadelen van de individuele middelen binnen elke groep.

Alle SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten verlagen het HbA1c en gewicht. Bij de GLP1-receptoragonisten zijn langwerkende preparaten (liraglutide, dulaglutide, semaglutide, en exenatide (verlengde werking)) effectiever in het verlagen van het HbA1c en gewicht dan de kortwerkende preparaten (lixisenatide, exenatide (tweemaal daags); Huthmacher, 2020).

De afzonderlijke cardiovasculaire en renale uitkomststudies laten statistisch significante effecten op harde eindpunten zien voor enkele individuele middelen. De SGLT2-remmers canagliflozine en empagliflozine hebben een aangetoond voordeel op 'major adverse cardiovascular events' (MACE; niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte, sterfte aan hart- en vaatziekten), hartfalen en nierfalen. Empagliflozine toont in de afzonderlijke uitkomststudie eveneens een voordeel op totale sterfte. Dapagliflozine heeft een aangetoond voordeel op hartfalen en nierfalen. Ertugliflozine heeft een aangetoond voordeel op hartfalen. De GLP1-receptoragonisten liraglutide, dulaglutide en semaglutide (subcutaan) hebben een aangetoond voordeel op MACE. Liraglutide en exenatide (verlengde werking) tonen in de afzonderlijke uitkomststudies eveneens een aangetoond voordeel op totale sterfte. De onderzoeksopzet verschilde tussen de aangehaalde studies. Ook waren er verschillen ten aanzien van onder andere de geïncludeerde patiëntenpopulatie en de duur van de studies. Dit zou de verschillende resultaten voor een deel kunnen verklaren. Oraal semaglutide is pas kort op de markt en de uitkomsten van de belangrijke cardiovasculaire uitkomststudie (SOUL; ClinicalTrials.gov NCT03914326) volgen over enkele jaren. Wellicht ten overvloede: in een meta-analyse is de grootte van de gunstige effecten op MACE en totale sterfte onderling vergelijkbaar voor de langwerkende GLP1-receptoragonisten bij mensen met reeds aangetoonde hart- en vaatziekten (Mannucci, 2020). Ook voor SGLT2-remmers is de grootte van de gunstige effecten op MACE, totale sterfte, hospitalisatie voor hartfalen en nieruitkomsten onderling vrij consistent in een recente meta-analyse (Salah, 2021).

Aanbeveling

Medicamenteuze therapie van zeerhoogrisicopatiënten met DM type 2

In deze toevoeging aan de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) wordt de medicamenteuze behandeling beschreven voor mensen met een zeer hoog risico op (recidief) hart- en vaatziekten. Bij kwetsbare ouderen en patiënten met een korte levensverwachting (< 5 jaar) is het behandeldoel met name gericht op het voorkomen van symptomatische hypo-/hyperglykemie en het behoud van kwaliteit van leven. Het stappenplan in deze toevoeging is met name gericht op het voorkomen van langetermijncomplicaties, en is om die reden niet strikt van toepassing op deze subgroep.

- **Bepaal de behandelindicatie aan de hand van tabel 1.**

Tabel 1 Indicatiestelling: patiënten die in aanmerking komen voor stappenplan¹

Patiënten met eerder doorgemaakte hart- en vaatziekten	Acuut coronair syndroom Angina pectoris Coronaire revascularisatie TIA of beroerte Symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose Aorta-aneurysma Claudicatio intermittens of perifere revascularisatie Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie
Patiënten met chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico	eGFR $\geq$ 60 ml/min/ 1,73 m ² met ACR > 30 mg/mmol eGFR 45-59 ml/min/ 1,73 m ² met ACR > 3 mg/mmol eGFR 10-44 ml/min/ 1,73 m ²
Patiënten met hartfalen	HFrEF met linkerventrikelejectiefractie < 40%

¹Gebaseerd op de CVRM-richtlijn (2019), zie de modules 'SGLT2-remmers' en 'GLP1-receptoragonisten'.²
Gebruik geen SGLT2-remmer bij een eGFR <30 ml/min/1,73 m². GLP1-receptoragonisten zijn wel te gebruiken bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m².

Stappenplan: patiënten die reeds medicamenteus voor hun diabetes worden behandeld

Het merendeel van bovengenoemde patiënten (tabel 1) zal inmiddels in combinatie met leefstijlinterventies worden behandeld volgens het medicamenteuze stappenplan (NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2; NHG, 2018).

- Voeg bij deze patiënten – indien HbA1c-waarde > 53 mmol/mol – een SGLT2-remmer aan bestaande medicatie toe.
- Bij contra-indicaties voor SGLT2-remmers heeft een GLP1-receptoragonist de voorkeur.*

* Als er alleen sprake is van een zeer hoog risico vanwege hartfalen, dan is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten. GLP1-receptoragonisten zijn ook te gebruiken bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m².

Wordt de patiënt alleen behandeld met glucoseverlagende therapie met een laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist), dan kan de SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist zonder aanpassingen worden toegevoegd. De combinatie van een DPP4-remmer en een GLP1-receptor agonist is echter niet rationeel en wordt ontraden. Indien de patiënt wordt behandeld met glucoseverlagende therapie met een hoog risico op hypoglykemie (SU, insuline, of combinatie van beide middelen) en een HbA1c ≥ 64 mmol/mol heeft, kan de SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist ook zonder aanpassingen worden toegevoegd.

Als de patiënt behandeld wordt met glucoseverlagende therapie met een hoog risico op hypoglykemie (SU, insuline of combinatie van beide middelen) en een HbA1c < 64 mmol/mol heeft, dient deze andere medicatie te worden aangepast voordat de GLP1-receptoragonist of SGLT2-remmer wordt toegevoegd. Zie tabel 2 voor een praktisch handvat.

Tabel 2 Aanpassingen dosering bloedglucoseverlagende medicatie bij toevoegen van SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist	
Huidige medicatie	Aanpassingen (alleen nodig bij HbA1c < 64 mmol/mol) ¹
medicatie met laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP-4-remmer, GLP-1-receptoragonist)	geen
sulfonylureumderivaat	• stop bij gebruik van gliclazide 1 dd 30 of 80 mg, glimepiride 1 dd 2 mg, of tolbutamide 1-2 dd 500 mg • halveer de dosering bij hogere doseringen
insuline	• basaal insuline: ○ < 12 eenheden: stop ○ ≥ 12 eenheden: verlaag met 20% • bolus insuline: verlaag met 20%
sulfonylureumderivaat + insuline	• basaal insuline:

	○ < 12 eenheden: stop insuline of halveer/stop sulfonyleumderivaat² ○ ≥ 12 eenheden: verlaag insuline met 20% • bolus insuline: verlaag insuline met 20%
¹ Wanneer bij deze patiënten in de loop der tijd toch weer een HbA1c-waarde ontstaat die boven de individuele streefwaarde is, pas dan de medicatie aan volgens het stappenplan. ² Aangezien insuline de grootste kans geeft op een hypoglykemie heeft het de voorkeur om eerst de insuline aan te passen.	

Stappenplan: patiënten die nog niet medicamenteus voor hun diabetes behandeld worden

De minderheid van de patiënten beschreven in tabel 1 zal nog niet medicamenteus worden behandeld. Start in deze groep bij patiënten met een HbA1c > 53 mmol/mol met een medicamenteuze behandeling (in combinatie met leefstijlinterventies) volgens onderstaand stappenplan. Vanaf stap 2 wordt de medicatie opgehoogd of toegevoegd op basis van de glykemische instelling: opgehoogd aan de hand van de nuchtere glucosewaarden, toegevoegd volgens de volgende stap op grond van het HbA1c (individuele streefwaarde op basis van leeftijd, behandeling en diabetesduur).

- **Stap 1.** Start met een SGLT2-remmer (indien contra-indicatie (zie tabel 3): start GLP1-receptoragonist).
- **Stap 2.** Voeg metformine toe.
- **Stap 3.** Voeg een GLP1-receptoragonist toe. Bij de zeerhoogrisicopatiënten vervallen de criteria van BMI > 30 en HbA1c < 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde.

Daar waar het stappenplan in de huidige NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018) is gebaseerd op behandeling van de bestaande hyperglykemie, is bovenstaand stappenplan eveneens gericht op risicoverlaging van hart- en vaatziekten en/of progressie van de chronische nierschade dan wel hartfalen. Vergeleken met het stappenplan in de huidige NHG-Standaard is de GLP1-receptoragonist dan ook een stap omhooggegaan in het stappenplan, omdat de GLP1-receptoragonisten aangetoond het risico verlagen op recidief hart- en vaatziekten. Indien het nodig is een vierde middel toe te voegen om de individuele HbA1c-waarde te bereiken, kan in stap 4 een middel naar keuze gestart worden. De combinatie van een DPP4-remmer en een GLP1-receptoragonist is echter niet rationeel en wordt ontraden. Zie voor verdere mogelijkheden de medicamenteuze adviezen voor laagrisicopatiënten in de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (NHG, 2018). Voor specifieke adviezen over het minderen en stoppen van SGLT2-remmers en GLP1-receptoragonisten bij ouderen verwijzen we naar het kennisdocument Bloedglucose verlagende Middelen behorend bij de [MDR Polyfarmacie bij ouderen](#) (2020).

Informatievoorziening en voorlichting

Informeer de patiënt over de noodzaak de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij elke situatie waarin de voedselinname fors verminderd is, bij koortsende ziekte, misselijkheid en braken, extreme dorst, diarree en voorafgaand aan een chirurgische ingreep (tabel 3). Een praktisch handvat voor (dreigende) dehydratie bij kwetsbare ouderen of bij verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) is:

- 5 dagen met een omgevingstemperatuur > 27 °C en/of
- meer dan driemaal daags waterdunne diarree en/of
- meer dan driemaal daags overgeven en/of
- meer dan 2 dagen koorts > 38,5 °C.

Draag zorg voor een goede voorlichting over en controle van de voetzorg. Betrek de patiënt bij het maken van de keuzes om de medicatie al dan niet (tijdelijk) te staken.

Tabel 3. Contra-indicaties en voorlichting met betrekking tot het gebruik van SGLT2-remmers^{1,2}:

Niet gebruiken bij:	– eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m² – Alcoholisme – Ondervoeding – Intermitterend vasten – Dieet met < 70 gram koolhydraten per dag – Actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden) – Recidiverende genitale (mycotische) infecties
Staken bij:	– Het ontstaan van een voetulcus – Het ontstaan van gangreen van Fournier – (Vermoeden) diabetische ketoacidose
Tijdelijk staken bij:	– Dreigende dehydratie – Grote operatieve ingreep – Ernstige acute ziekte

¹ Zie voor voorlichting over het gebruik van GLP1-receptoragonisten de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (2018)². Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m² tijdens gebruik van de SGLT2-remmer, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervangende.

Referenties

- Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, Hayward RA, Yudkin JS. Development and validation of Risk Equations for Complications Of type 2 Diabetes (RECODE) using individual participant data from randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrin* 2017;5:788-98.
- Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, et al. Validation of Risk Equations for Complications of Type 2 Diabetes (RECODE) using individual participant data from diverse longitudinal cohorts in the US. *Diabetes care* 2018;41:586-95.
- Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Medicine* 2019;170:764-9.
- Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrin* 2018;6:934-43.
- Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al.. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation* 2020;142:734-47.
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55: 2154-62.
- CBG (2020). College ter Beoordeling Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (geraadpleegd 28 augustus 2020).
- CBG (2019). DHPC SGLT2-remmers. Risico op gangreen van Fournier bij gebruik van SGLT2-remmers. <https://www.cbg-meb.nl/documenten/brieven/2019/01/21/dhpc-sgl2-remmers> (geraadpleegd 9 september 2020).
- Cheng L, Li YY, Hu W, et al.. Risk of bone fracture associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2019;45:436-45.

- Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000–2015. *Diabetes Care* 2021;44:89–97.
- Clegg LE, Penland RC, Bachina S, et al. Effects of exenatide and open-label SGLT2 inhibitor treatment, given in parallel or sequentially, on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: insights from the EXSCEL trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:1–12.
- Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Paterno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy. *Circulation* 2021;143:770–9.
- EMA (2017). European Medicines Agency. PRAC assessment report EMA/144426/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/invokana-h-a20-1442-c-2649-0018-epar-assessment-report-article-20_en.pdf (geraadpleegd 8 april 2021).
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–73.
- Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004–16.
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the ‘number needed to treat’? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J of Epidemiol* 2002;31:72–6.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J of Med* 2014;370:1514–23.
- Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA* 2019;321:1867–68.
- Hart HE, Ditzel K, Rutten GE, et al. De-intensification of blood glucose lowering medication in people identified as being over-treated: A mixed methods study. *Patient preference and adherence* 2019;13:1775.
- Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes, Obesity Metab* 2018;20:1066–69.
- Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
- Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, et al. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med* 2019;77:317–29.
- Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43:2303–12.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416–26.
- Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: a population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obesity Metabol* 2019;21:2394–2404.
- Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1433–44.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. Risk-based treatment with SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ* 2021;373:n1091. DOI:10.1136/bmj.n1091.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. (2021). MAGICApp. <https://app.magicapp.org/#/guideline/4288>.
- Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370–81.

- Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity Metabol* 2020;22:203-11.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, et al.. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine* 2020;27:100552.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- Nauck MA, Ghorbani MLM, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes care* 2019;42:1912-20.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS Program. *Am J Kidney Dis* 2021;77:23-34.
- Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al.. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes and Metab* 2021;23:382-90.
- NHG (2018). NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (versie 5.3).
<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2> (geraadpleegd 22 maart 2021).
- NHG/NIV/NVvC (2019). Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomanagement_cvr/samenvatting_richtlijn_cvr.html (geraadpleegd 16 maart 2021).
- Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
- NIV (2020). Richtlijn Diabetische nefropathie. Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_nefropathie (geraadpleegd 22 maart 2021).
- NIV (2017). Richtlijn Diabetische retinopathie. Richtlijndatabase.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/startpagina_diabetische_retinopathie.html (geraadpleegd 14 juli 2021).
- Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M (2020). Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Prac* 2020;161:108087.
- NVD, Artsenwijzer Diëtiëk, Ondervoeding, <http://www.artsenwijzer.info/site/?page=20&lg=nl> (geraadpleegd op 23 juni 2021).
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
- Palmer SC, Strippoli GF. Metformin as first-line treatment for type 2 diabetes. *Lancet* 2018;392:120.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
DOI:10.1136/bmj.m4573.

- Rawshani A, Franzén S, Sattar N, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
- Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407-18.
- Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009;373:1765-72.
- González-González JG, González-Colmenero AD, Millán-Alanís JM, et al. Values, preferences and burden of treatment for the initiation of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ open* 2021;11:e049130.
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose Cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes—Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2021;232:10-22.
- Seferović PM, Coats AJ, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196-213.
- Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, Guyatt GH, Brandt L, Vandvik PO. Introduction to BMJ rapid recommendations. *BMJ* 2016;;354:i5191.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173:278-86.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:88-2298.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity Metab* 2018;20:889-97.
- Wermeling PR, Gorter KJ, Van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovascular diabetology* 2012';11:1-8.
- Zaccardi F, Kloecker DE, Buse JB, Mathieu C, Khunti K, Davies MJ. Use of metformin and cardiovascular effects of new classes of glucose-lowering agents: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:e32-e34.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
- Zinman B, Bhoosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:356-67.
- Zwart K, Velthuis S, Polyukhovych YV, et al.. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a practical guide for the Dutch cardiologist based on real-world experience. *Neth Heart J* 2021;29:490-9.

Bijlagen module Stappenplan

Kennislacunes

Grotendeels onbekend is of een combinatiebehandeling met zowel een SGLT2-remmer als GLP1-receptoragonist extra voordelen biedt op cardiovasculaire en renale eindpunten bij volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Dit dient te worden onderzocht (RCT) of op z'n minst gemonitord (observationeel). In de huidige richtlijn is op basis van een indirecte vergelijking van effectiviteit gekozen voor SGLT2-remmers als eerste keuze boven GLP1-receptoragonisten bij volwassenen met DM type 2 indien er sprake is van een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (zie module [Stappenplan](#)). Studies (RCT's) ontbreken waarin SGLT2-remmers rechtstreeks worden vergeleken met GLP1-receptoragonisten en waarbij de effecten op sterfte, cardiovasculaire sterfte, hartinfarct, beroerte, eindstadium nierfalen en hartfalen in kaart worden gebracht bij volwassenen met DM type 2 en een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Geldigheid en onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Stappenplan	NIV en NHG	2021	2022	Jaarlijks	NIV en NHG	Lopend onderzoek, toekomstige beschikbaarheid van nieuwe middelen

Indicatoren

Er zijn geen indicatoren ontwikkeld voor deze richtlijnmodule.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1-3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Alle	< 1 jaar	Reductie	Vergoeding door zorgverzekering	Huidige vergoedingsvoorwaarden zorgverzekeringswet/ Huidige voorwaarden opgeworpen door zorgverzekeraars	Overleg met Zorginstituut Nederland over aanpassing huidige voorwaarden	NIV en NHG	

Evidence tables and flow charts

Table of excluded studies (full text assessment)

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Table of Patient and study characteristics and results

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Table of Quality assessment (Risk of bias) of individual studies

See Palmer (2021), the systematic review on which the literature analysis was based.

Risk of bias table for systematic reviews

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Research question: What is the optimal pharmacotherapy of adults with Diabetes mellitus type 2 and a very high risk of cardiovascular disease: supplementation of a SGLT-2-inhibitor?

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Palmer, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	not applicable	Yes	Yes	Unclear ¹	Yes

¹risk of reporting bias was assessed, but potential risk of publication bias is not mentioned.

Zoekverantwoording

Zie module '[SGLT2-remmers](#)' en module 'GLP1-receptoragonisten'.

Bijlages

1. Verslag Invitational

Verslag invitational Modulair onderhoud diabetesrichtlijnen

Datum : 10-05-2019

Tijd : 15:00–17:30

Locatie : Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (vergadercentrum eerste verdieping)

Aanwezig : Dirk-Maarten 't Hart (Diagned), Bas van de Sande (Diagned), Eric Hazebroek (DSMBS/PON), Simon Nienhuijs (DSMBS/PON), Ellen Govers (DSMBS/PON), Judith Engelen (DSMBS/PON), Carin Koning (DVN), Laurien Rook (KNMP), Corrine Brinkman (NDF), Ingrid Evers (Nefemed), Yvonne de Jong-Hesse (NOG), Roel van Vugt (NVA), Corien Maljaars (NVD/DNO, diabetes diëtist), Miriam Loots (NVDV), Joan Schermer-Rotte (NVK), Aisha Salarbaks (NVKG), Sander Galjaard (NVOG), Lian Stoeldraaijers (NVvDP en NVvP), Richard Posthuma (NVZA), Evelien Wesselink (ProVoet), Sue Holleman (V&VN), Cis Rieke (V&VN), Lisette Koeneman (VIG), Sue Springer (VIG), Anke Wijlens (WCS Kenniscentrum Wondzorg), Sytze van Dam (voorzitter, NIV), Koert Burger (Kennisinstituut), Astrid Balemans (Kennisinstituut).

Aangemeld maar niet aanwezig: J.A. Reekers (NVvR/NGIR)

1. Opening

Sytze van Dam (voorzitter, internist- OLVG Amsterdam) opent de vergadering.

2. Voorstelronde (naam, organisatie en functie)

Alle aanwezigen stellen zich voor.

3. Toelichting doel van de invitational en proces richtlijnontwikkeling

Koert Burger licht het doel van de middag toe en geeft een presentatie over het modulaire onderhoudsproces van de diabetesmodules. Doel is het verzamelen van inbreng van verschillende partijen (verschillende perspectieven) voor de eerste modulaire revisie van de diabetesrichtlijnen. Naast revisie van de diabetesrichtlijnen op basis van een breed gedragen prioritering moet er een gedetailleerd plan voor toekomstig onderhoud worden ontwikkeld met als doel het jaarlijks onderhouden van hoog geprioriteerde modules.

De inbreng die van de aanwezigen wordt gevraagd betreft:

- Breed: welke knelpunten worden ervaren in de diabeteszorg?
- Specifiek: zijn er aandachtspunten/suggesties voor de NIV-diabetesrichtlijnen?
 - Welke bestaande modules moeten worden herzien?
 - Welke nieuwe modules moeten worden ontwikkeld?
- Toekomstvisie op richtlijnen voor diabeteszorg in Nederland:
 - Hoe zit het met samenwerking van partijen en stakeholders in het kader van modulair onderhoud?
 - Stip aan de horizon: waar willen we naartoe?

Voor de eerste cyclus modulair onderhoud diabetesrichtlijnen zijn maximaal 25 (sub)modules begroot. Er zullen naar verwachting maximaal 20 bestaande modules worden herzien en 5 nieuwe modules worden ontwikkeld. Niet alle knelpunten zullen in deze eerste cyclus kunnen worden opgepakt, maar resterende knelpunten worden meegenomen bij de prioritering van toekomstig jaarlijks onderhoud.

Naast de invitational conference bestaat de knelpuntenanalyse uit een gedetailleerde schriftelijke knelpuntanalyse bij de NIV, V&VN, DVN en het NHG, een enquête op basis van een short list tijdens de Internistendagen (april 2019), en het uitvragen van de belangrijkste knelpunten (top 3) bij de organisaties die zijn vertegenwoordigd bij de invitational. Ook zal er overleg plaatsvinden met het NHG (DiHAG) over knelpunten in de diabeteszorg en samenwerking tussen de eerste en tweede lijn.

4. Bespreken raamwerk & prioriteiten (afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen van de richtlijn)

Er volgt een ronde waar iedere aanwezige namens zijn/haar vereniging de belangrijkste knelpunten inbrengt. Hieronder zijn de knelpunten gesorteerd op basis van perspectief of deelgebied/onderwerp.

PON (Partnerschap Overgewicht Nederland) – NVD diëtetiek (Ellen Govers: voornamelijk gericht op overgewicht in de eerste lijn, DM type 2):

1. hoe evidencebased is het multidisciplinair werken?
2. Hoe/in wat voor stadium zouden de nieuwe glucoseverlagende middelen (zoals GLP-1-receptoragonisten) moeten worden voorgeschreven, en wanneer insuline?
3. DM type 2 in remissie, wanneer gebeurt dat? Wat is de evidence daarvoor?

PON – NIP psychologie (Judith Engelen):

1. Algemene psychologische begeleiding bij DM-patiënten, prikangst enzovoort (en niet alleen bij patiënten die al een depressie hebben ontwikkeld).

PON – DSMBS Bariatrische chirurgie (Simon Nienhuis):

1. Plaats van metabole chirurgie bij de behandeling van diabetes.
2. Leefstijlaanpak: er is een verschil tussen diabetes met overgewicht en diabetes door overgewicht. In de internationale richtlijn is er meer aandacht voor de metabole aanpak.
3. Daarnaast is een belangrijk punt hoe uitkomsten van bariatrische chirurgie te registreren: juiste keuze van uitkomstmaten in relatie tot registraties.

Aandachtspunt: momenteel wordt de richtlijn Morbide obesitas herzien (onder begeleiding van Kennisinstituut)

PON – DSMBS Bariatrische chirurgie (Eric Hazebroek):

1. Vanuit internationale studies is er voldoende bewijs dat een bariatrische ingreep werkt. Hoe korter een persoon diabetes heeft, hoe groter de kans op remissie, wat zou pleiten voor sneller opereren. Patiënten met de grootste kans op remissie vallen nu vaak buiten de vergoedingscriteria (te laag BMI).
2. Welke patiënten zouden welk type behandeling (inclusief chirurgische optie) moeten krijgen?
3. Richtlijnmodule nodig voor behandeling van patiënten na bariatrische chirurgie: bijvoorbeeld wel/geen GLP-1-receptoragonist inzetten?

Nefemed (Ingrid Evers):

1. Vanuit Nefemed is er niet echt een prioritering aangegeven.
2. Wel belangrijk is dat er gekeken wordt wat de specifieke situatie is van de patiënt en dat hulpmiddelen afgestemd op de patiënt (tailormade), op basis van evidencebased practice, worden gekozen. Niet blindstaren op evidence, maar keuze bepalen op basis van wat het beste is voor de patiënt (bijvoorbeeld vaak weinig harde evidence bij wondzorgmaterialen).

VIG (Sue Springer):

1. Er wordt te weinig op tailored-based gewerkt.

VIG (Lisette Koeneman, Sue Springer):

1. Betere aansluiting van richtlijnen op elkaar (NHG en NIV): is nu onvoldoende.
2. Aansluiten op internationale richtlijnen: m.b.t. nieuwe medicatie lijken Nederlandse richtlijnen achter te lopen op internationale richtlijnen.

3. Behandeling meer richten op patiënt als geheel (patiëntprofiel): in NIV-richtlijn worden alle subgroepen 'op een hoop gegooit'.

➔ Er volgt een korte discussie over de kwaliteit van internationale richtlijnen: vaak niet voldoende om als basis voor een update te fungeren (geen GRADE-methodiek toegepast en/of onvoldoende rekening gehouden met belangen en/of onvoldoende rekening gehouden met patiëntenperspectief).

Diagnosed (Bas van de Sande):

1. Leefstijlinterventies bij behandeling DM2.
2. Toepassen van E-health verdient meer aandacht: apps die meer inzicht geven in eigen diabetes, en platforms voor data-uitwisseling die nieuwe mogelijkheden bieden voor de organisatie van zorg.
3. Realtime-CGM en FGM. Onder de vlag van NDF wordt hierover een kwaliteitsdocument ontwikkeld: afstemming is belangrijk.

Diagnosed (Dirk Maarten 't Hart):

1. Binnen de pomp-richtlijn komt DM2 niet echt aan de orde.

NOG (Yvonne de Jong- Hesse):

1. Screeningmodule uit Richtlijn Diabetische retinopathie: er is een nieuwe device beschikbaar voor geautomatiseerde retinopathiescreening, goedgekeurd door de FDA (belangrijkste knelpunt). Hierbij aandacht besteden aan implementatie.
2. Module Behandeling Diabetische macula oedeem: probleem (vergoeding) bij inzet van duurere VEGF-remmers; nu uitgewerkt in verenigingsstandpunt. Er is nieuwe evidence. Koert: een verenigingsstandpunt mag niet strijdig zijn met de richtlijn, het is belangrijk om in de Richtlijndatabase op juiste wijze te verwijzen naar een eventueel (aanvullend) verenigingsstandpunt.
3. Module cataractextractie bij DM: mogelijk herzien op basis van nieuwe evidence.
4. Vanuit discussie: individuele retinopathie screeningsfrequentie op basis van risicoprofiel (nieuwe evidence beschikbaar). Dit punt is niet naar voren gekomen bij NOG maar wordt nagevraagd. Nadelen van een individueel bepaalde screeningsfrequentie zijn mogelijk: onduidelijkheid/verwarring bij patiënten en behandelaars, en problemen rondom implementatie.

NVD/DNO (Corien Maljaars):

1. NDF-voedingsrichtlijn verschijnt 1 keer per 5 jaar. Volgend jaar eind van de zomer moet deze gereed zijn. Er kan bij veel richtlijnen hiernaar verwezen kunnen worden (bijvoorbeeld link op Richtlijndatabase).

NVA (Roel van Vugt):

1. Pijnlijke diabetische neuropathie: geen urgente nieuwe ontwikkelingen.
2. Perioperatieve proces: peri-optimalisatie staat hoog op de prioriteitenlijst.

NVK (Joan Schermer-Rotte):

1. Algemeen: stelt voor om meer in 'matrix' te denken (subgroepen: kinderen, ouderen, DM1, DM2) en gericht wv-en te betrekken. NVK kan niet bij alle richtlijnen worden betrokken. Daarnaast gaat richtlijnontwikkeling te langzaam en is het belangrijk om frequent te kijken naar nieuwe technologie zoals sensoren, FGM en insulinepompen.
2. Module retinopathiescreening: aanvullende module nodig voor screening bij kinderen.
3. Richtlijn DM2: aandacht voor DM2 bij kinderen (kleine groep maar wel veel problemen vanwege gering aantal medicamenteuze opties).

V&VN (Sue Holleman):

Algemene opmerkingen: er zijn veel veranderingen bij verpleegkundig personeel in de taakherschikking en m.b.t. bevoegdheden t.a.v. toediening van medicatie.

1. Er moet meer aandacht worden besteed aan FGM (flash glucose monitor) en RT-CGM.
2. Time in Range (TIR) vs. HbA1c.
3. Aandacht voor depressie en psychologische zorg.
4. Oudere patiënten met DM type 1: door gestegen levensverwachting, bijv. een 88 jarige met insulinepomp in een verpleeghuis.

V&VN (Cis Rieke): groep Verpleegkundig Specialist diabeteszorg (bestaat pas kort)

1. Taakherschikking: wat een verpleegkundig specialist mag uitvoeren staat variabel beschreven (verschillen tussen ziekenhuizen). Graag in richtlijn opnemen zodat discussie binnen ziekenhuis niet gevoerd hoeft te worden.

NVOG (Sander Galjaard):

1. Vrouwen met DM1 die zwanger zijn krijgen advies om een hele strakke glucoseregulatie na te streven (bv. ook ander type insuline) omdat dit beter lijkt voor vrouw en kind. Veel zorgen bij vrouwen: gaan op zoek naar nieuwe methoden om hun glucose nog beter te reguleren. Gynaecologen zouden dit liever preconceptioneel al instellen. Innovatieve meettechnieken kunnen meerwaarde hebben.
2. Vanuit eerste lijn: zwangerschapsdiabetes. Nieuwe evidence m.b.t. diagnostiek: leidt tot veel hogere incidentie door inclusie van milde vormen van diabetes (15-20% incidentie internationaal i.v.m. 2-5% incidentie in NL). Wat is de betekenis van milde vormen (hoe te behandelen?). Gevoeligere diagnostiek leidt ook tot grotere belasting gynaecologen (organisatie van zorg!).
3. Therapeutische behandeling bij zwangerschapsdiabetes: mogelijkheid metformine meenemen (nu wordt vrijwel alleen insuline gebruikt).

Discussie: helaas zijn het NHG en de KNOV niet vertegenwoordigd (zijn wel uitgenodigd). De KNOV is bezig met een landelijk protocol voor zwangerschapsdiabetes (afstemming is belangrijk), dit protocol wordt als eerste in West-Nederland uitgerold (betrokken diëtist is Jolanda Brandse: jbrandse@amstelring.nl).

NVKG (Aisha Salarbarks):

1. Diabetes bij ouderen: RL is niet heel praktisch, veel verwijzingen, adviezen wijken soms af van adviezen in andere richtlijnen (bijv. Verenso), er is meer samenwerking nodig. Nieuwe middelen zijn terecht meegenomen in de richtlijn, maar implementatie blijkt een heikel punt (lijkt nauwelijks te worden toegepast; RL lijkt ook slecht bekend bij geriaters). Wat is de rol van de geriater bij het voorschrijven van deze medicatie: praktische adviezen zouden wenselijk zijn.
2. Aandacht voor geriatrie nodig bij ziekenhuisopname (o.a. m.b.t. diabetische regulatie).

NVZA (Richard Posthuma):

1. Richtlijn uit 2014 verouderd: herziening perioperatief, CSII en DM1 richtlijnen is het meest urgent.

ProVoet (Evelien Wesselink):

1. Sluit aan bij punten van de NVvDP en NVvP (podotherapie).

NVvDP en NVvP (Lian stoeldraaiers):

1. Diabetische remissie (door aanpassing leefstijl en/of bariatrische chirurgie): patiënten verdwijnen uit het systeem. Veel variatie in het land, ook m.b.t. bekostiging. Ontbreken van

aandacht voor diabetische remissie is een gemis in alle diabetesrichtlijnen (denk aan RL Diabetische voet, Diabetische retinopathie, Pijnlijke diabetische neuropathie). Hierbij ook aandacht nodig voor de definitie van diabetische remissie.

2. Er komt een nieuwe internationale (IWGDF) richtlijn diabetische voet: naast NL richtlijn houden en waar nodig de richtlijn herzien.
3. Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT): nieuwe evidence waardoor module wellicht moet worden herzien.

NVDV (Miriam Loots):

1. Diabetische voetzorg: beoordeling en behandeling van oedeem en huidinfecties mist. Deze knelpunten zijn ook per mail ingebracht.
2. Samenstelling van het multidisciplinair diabetische voetenteam: de dermatoloog moet worden opgenomen bij de minimale samenstelling.

WCS Kenniscentrum wondzorg (Anke Wijlens): de knelpunten sluiten aan bij die van de podotherapie (NVvDP en NVvP)

1. De diabetische voet wanneer de diabetes in remissie is, patiënten vallen buiten het systeem (kunnen niet 'geplaatst' worden).
2. Graag aansluiten bij de internationale richtlijn. Voetenteams zijn daar anders vormgegeven en aanbevelingen gelden mogelijk niet voor de Nederlandse situatie.
3. Afwijkingen tussen richtlijnen van NIV en NHG: ongewenst.

KNMP (Laurien Rook):

1. Behoeftte aan duidelijke start- en stopcriteria in zowel NIV als NHG richtlijnen.
2. Herooverweging inzet SU-derivaten: kunnen een negatief effect hebben op de behandeling van diabetes.
3. Er zijn veel ontwikkelingen in medicatie bij diabetes. De huidige richtlijn is betrekkelijk conservatief m.b.t. de nieuwe middelen: een meer gezamenlijke aanpak van NIV en NHG is wenselijk bij de nieuwe medicamenten voor DM2.
4. Postoperatief na bariatric: farmacokinetiek verandert (net als bij morbide obesitas) en hiermee moet rekening worden gehouden. Recent heeft KNMP de werkgroep 'geneesmiddelen bij Morbide obesitas en bariatrische chirurgie' gestart.
5. DM1: veel nieuwe evidence in de pijn, daarom is het advies om te wachten met updaten van deze modules totdat studies zijn gepubliceerd.
6. Acute ontregeling: dit zou herzien moeten worden omdat nu wordt verwezen naar het Acute Boekje waarin geen aandacht wordt besteed aan de organisatie van zorg (follow-up na een DKA of HHS). Een mogelijke oplossing is om voor protocol te verwijzen naar het Acute Boekje maar daarnaast een module organisatie van zorg (follow-up) te ontwikkelen voor de Richtlijndatabase.
7. Hypoglykemie: dit risico neemt steeds meer toe omdat er steeds meer medicijnen worden gecombineerd, hiervoor zou CGM meer ingezet moeten worden onder voorwaarde dat er goede patiënteducatie en instructies voor zelfmanagement komen.

NDF (Corinne Brinkman):

1. Continuïteit van zorg en transitie zou beter geregeld moeten zijn: transitie naar volwassenheid en naar ouderenzorg, overdracht tussen eerste en tweede lijn, opname in het ziekenhuis en terug naar eerste lijn.
2. Persoonsgerichte zorg en werkwijze verdient meer (expliciete) aandacht.
3. Module RT-CGM en FGM: NDF ontwikkeld samen met DVN, NIV, NVK, EADV, DNO/NVD en NIP een nieuwe kwaliteitsstandaard voor RTCGM (link: <https://www.zorginzicht.nl/kwaliteitsinstrumenten/diabetes-real-time-continue-glucose-monitoring-rtcgm>). Afstemming met diabetesrichtlijnen is belangrijk.

4. Voeding als thema mist nog: aspect van bewegen mist nog meer. Sport en algemene dagelijkse beweging zou meer aandacht moeten krijgen. Bijvoorbeeld ook vragen rondom diabetes en sport: welke sport(activiteit) is gunstig, en welke minder gunstig? Ook op deze punten is er afstemming nodig met bestaande richtlijnen.
5. Psychologische zorg: alleen verwijzing na depressie is te beperkt, er is meer aandacht nodig voor psychologische begeleiding in een eerder stadium (voor een eventuele depressie). Meer aandacht voor algemeen psychisch welbevinden en burnout bij diabetes.

DVN (Carin Koning):

1. Er is een groot aantal modules, de wens is om modules ook op elkaar aan te laten sluiten. Meer aandacht voor patiënt als geheel (i.p.v. gericht op de aandoening) en als mens.
2. Organisatie van zorg: transitie naar volwassenheid (patiënten verliezen bijvoorbeeld hun FGM [Freestyle Libre] bij het bereiken van de 18-jarige leeftijd).

De stuurgroep zal na afloop van de vergadering nog met de NHG overleggen over prioritering en samenwerking.

4. Toekomstvisie

Koert vraagt om input over de huidige opzet van de NIV-diabetesrichtlijnen in de Richtlijnen database (voldoen aan de behoefte? Bruikbaar en vindbaar?), de procedure voor modulair onderhoud (hoe willen organisatie worden betrokken?), samenwerking tussen organisaties betrokken bij de diabeteszorg in Nederland op het gebied van richtlijnen, stip aan de horizon (waar willen we naartoe?). Tot slot komt implementatie aan bod (waar zijn er problemen/problemen te verwachten?). Uit de discussie komen een aantal punten naar voren:

- De aanwezigen zouden graag zien dat voor zo'n onderwerp als DM waarbij zowel de eerste als de tweede lijn nauw betrokken is, richtlijnen gezamenlijk door NHG en de betrokken wv-en van de tweede lijn worden ontwikkeld. Wellicht kan de recente CVRM-richtlijn tot voorbeeld zijn (samenwerking tussen o.a. het NHG, de NIV en de NVvC). Financiering van kwaliteitsbeleid (o.a. richtlijnen) gaat veranderen, een meer gezamenlijke financiering van eerste en tweede lijn biedt wellicht mogelijkheden om samenwerking te intensiveren.
- Hoeveel worden diabetesrichtlijnen in de database gebruikt? Er wordt aangegeven dat er (pdf) versies van richtlijnen op de websites van de wv-en staan. Koert geeft aan dat dat niet de bedoeling is: de versie op de Richtlijnen database is de officieel geldige versie, bij modulair onderhoud verouderen pdf-versies snel, en als deze pdf-versies op andere websites staan worden dwarsverbanden tussen richtlijnen (modules) die zijn aangebracht op de Richtlijnen database onzichtbaar. Idealiter worden op websites geen pdf-versies gepubliceerd, maar links opgenomen naar de richtlijnen (modules) in de Richtlijnen database.
- Er wordt de wens uitgesproken voor een app zodat de informatie op de Richtlijnen database altijd beschikbaar is.

Implementatieprobleem: Aisha Salarbarks brengt in dat sommige collega's niet van het bestaan van de richtlijnen database weten. Dit zou mogelijk door de wv-en beter gecommuniceerd moeten worden.

5. Vervolprocedure

De notulen van deze middag worden verspreid, en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. Tegelijkertijd zal nogmaals gevraagd worden om in een top 3 aan te geven welke van de huidige modules van de NIV-diabetesrichtlijnen urgent moeten worden herzien, en, daarnaast, welke modules (onderwerpen) eventueel ontbreken en urgent nieuw moeten worden ontwikkeld? Belangrijk is om duidelijk aan te geven op welke richtlijn(module) het gaat en de urgentie kort te onderbouwen.

De werkgroep zal alle knelpunten bespreken, en een prioritering maken, mede op basis van de resultaten van invitational conference en schriftelijke inbreng (o.a. top 3), en aanvullend overleg (o.a. met NHG/DiHAG). Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld. Raamwerk

met prioritering wordt toegestuurd aan aanwezige partijen, inclusief een korte motivatie/verantwoording voor de gemaakte keuzes.

Voor deze eerste onderhoudscyclus is het budget onvoldoende om alle knelpunten op te pakken, maar belangrijke knelpunten komen terug bij toekomstige onderhoudscycli die in de nabije toekomst jaarlijks zullen plaatsvinden. In het onderhoudsplan zal hiermee rekening worden gehouden.

Als de conceptringlijn (module) gereed is zal deze ter commentaar aan alle relevante stakeholders worden verstuurd. Dit loopt via de beroepsorganisaties. Dit commentaar wordt verwerkt in een voor autorisatie geschikte richtlijn(module). Na autorisatie of bestuurlijke goedkeuring door de organisaties vertegenwoordigd in de werkgroep wordt de richtlijn(module) gepubliceerd op de Richtlijndatabase. Andere relevante partijen krijgen de richtlijn(module) ter informatie.

6. Rondvraag

Yvonne de Jong- Hesse vraagt zich af hoelang de looptijd is van het modulair onderhoud. Koert geeft aan dat dat heel erg afhankelijk is van het type module. De NOG is van mening dat de richtlijnen vaak zodanig achterlopen dat er tussentijds standpunten moeten worden geformuleerd en gepubliceerd op de eigen NOG-website. Koert geeft aan dat dit bij jaarlijks onderhoud van richtlijnmodules op de Richtlijndatabase niet meer nodig is. Meer algemeen zou op de Richtlijndatabase altijd het laatste verenigingsstandpunt moeten staan, m.a.w. een verenigingsstandpunt op de eigen website mag niet strijdig zijn met de relevante richtlijn op de Richtlijndatabase.

7. Sluiting

Iedereen bedankt voor de komst en actieve participatie.

Bijlagen:

- Overzicht genodigden invitational conference Modulair onderhoud diabetes

Overzicht genodigden invitational conference Modulair onderhoud diabetes

Standaard genodigden:

- IGJ (Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd)
- NFU (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra)
- NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)
- NVZ (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen)
- Patiëntenfederatie Nederland
- STZ (Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen)
- V&VN (Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland)
- NAPA (Nederlandse Associatie Physician Assistants)
- ZiNL (Zorginstituut Nederland)
- ZKN (Zelfstandige Klinieken Nederland)
- ZN (Zorgverzekeraars Nederland)

Daarnaast zijn de volgende organisaties benaderd voor deelname:

Participerende wetenschappelijke verenigingen:

- NIV (internisten)
- NVN (neurologen)
- NVK (kinderartsen)
- NVKG (klinisch geriater)

- NOV (orthopeden)
- NVOG (gynaecologen)
- NOG (oogartsen)
- NVvP (psychiaters)
- NVA (anesthesiologen)
- VRA (revalidatieartsen)
- NVvH/NVvV (heelkunde, chirurgen/vaatchirurgen; NVvV valt onder NVvH)
- NVDV (dermatologen)
- NVvR/NGIR (radiologen/ interventieradiologen; NGIR valt onder NVvR)
- KNMP (apothekers)
- NVZA (ziekenhuisapothekers)
- NVU (Nederlandse Vereniging voor Urologie)
- NVVC (Nederlandse Vereniging voor Cardiologie)
- NVKC (Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde)

Overige beroepsorganisaties:

- NHG/DiHAG (huisartsen; DiHAG valt onder NHG)
- NVvPO (Ned Ver van Praktijkondersteuners)
- Verenso (spec ouderengeneeskunde)
- V&VN (Diabetes/wondverpleegkundigen)
- KNOV (verloskundigen)
- NIP (psychologen)
- NVD (Nederlandse Vereniging van Diëtisten)
- DNN (Diëtisten Nierziekten Nederland) erkend netwerk van de NVD
- DNO Diabetesdiëtist (erkend netwerk van de NVD)
- NVvP (Ned Ver Podotherapeuten)
- NVvDP (Ned Ver Diabetes Podotherapeuten)
- WPN (Wondplatform Nederland)
- ProVoet (Brancheorganisatie voor de Pedicure)
- Stipezo (Brancheorganisatie voor professionals in voetzorg op mbo-niveau)
- NVOS-Orthobanda (branchevereniging voor orthopedische hulpmiddelenzorg)
- WCS Kenniscentrum Wondzorg
- OVN (optometristen)
- NVvHG (Ned Ver voor Hyperbare Geneeskunde)
- PON (Partnerschap Overgewicht Nederland); koepelorganisatie met leden
 - DSMBS (metabole en bariatrisch chirurgen)
 - KNGF (fysiotherapeuten)
 - NIP (psychologen)
 - NVD (diëtisten)
 - Overige leden (zie <http://www.partnerschapovergewicht.nl/>)
- Aandoeningsgerichte patiëntenvereniging(en)
 - DVN (diabetesvereniging)
 - NVN (Nierpatiënten Vereniging Nederland)
 - Nierstichting
- Andere partijen:
 - NDF (diabetesfederatie)
 - ActiZ (organisatie van zorgondernemers)
 - NZa (Nederlandse Zorgautoriteit)
 - ZonMW

- Lareb (Bijwerkingencentrum Lareb)
- VIG (Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen)
- Nefemed (belangenorganisatie medische hulpmiddelen en medische technologie)
- DiagNed (fabrikanten en importeurs van in vitro diagnostica)